Zum Mechanismus der Blutdrucksenkung durch Ketanserin

Ute Gabriele Thiele

1983

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie
der Medizinischen Fakultät der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Wolfgang Forth

Arbeit angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. Wolfgang Felix

vorgelegt über

Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

ZUM MECHANISMUS DER BLUTDRUCKSENKUNG DURCH KETANSERIN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Ute Gabriele Thiele
aus Stuttgart

München 1982

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. G. Terplan

Referent: Prof. Dr. A. Petter

Korreferent: Priv.Doz. Dr. Dr.habil. J. Wittmann

Tag der Promotion: 25. Februar 1983

UNIV. LEIDEN BIBL.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
	Bemerkungen zur Kreislaufregulation	5
II.	Methodik	15
III.	Ergebnisse	30
1.	Intravenöse Injektionen von Ketanserin	30
1.1.	Blutdruck	32
1.1.1.	Blutdruckwirkungen durch intravenös verabreichtes Ketanserin bei gleichzeitiger Perfusion von Aa. car. communes und A. vertebralis	35
1.1.2.	Beeinflussung der Blutdruckwirkungen durch Lokalanästhesie	36
1.1.3.	Der Einfluß von Lokalanästhesie und zusätzlicher Vagotomie auf die Blutdruckwirkungen	39
1.2.	Perfusionsdruck in den Karotiden	41
1.3.	Atmung	42
1.4.	Pulsfrequenz	43
2.	Wirkungen des Ketanserins bei Gabe in die Aa. car. communes	45
2.1.	Blutdruck	46
2.1.1.	Beeinflussung der Blutdruckwirkungen durch Lokalanästhesie	46
2.1.2.	Beeinflussung der Blutdruckwirkungen durch Umgehen des Carotis-Sinus	51
2.2.	Perfusionsdruck in den Karotiden	53
2.3.	Atmung	55
2.4.	Pulsfrequenz	56
3.	Wirkungen des Ketanserins bei Gabe in die A. vertebralis	57
3.1.	Blutdruck	58
3.2.	Perfusionsdruck in der A. vertebralis und in den Karotiden	58
3.3.	Atmung	63
3.4.	Pulsfrequenz	63

Seite

4. Wirkungen des Ketanserins bei Gabe in den lateralen Cerebral-Ventrikel 64

4.1. Blutdruck 65

4.2. Perfusionsdruck in den Karotiden 66

4.3. Atmung 67

4.4. Pulsfrequenz 67

5. Wechselwirkungen zwischen Ketanserin und Serotonin 69

5.1. Wirkungen des Serotonins bei intravenöser Gabe 69

5.2. Wirkungen des Serotonins bei Gabe in die Aa. car. communes 71

5.3. Einfluß von Serotonin auf Ketanserin 72

5.4. Einfluß von Ketanserin auf Serotonin 76

IV. Diskussion 79

1. Mechanismen der Blutdruckwirkung 80

1.1. Wirkungen am Herzen, kleinen Kreislauf und Carotis-Sinus 80

1.2. Zentralnervöse Wirkungen 84

2. Bedeutung der S_2-Rezeptoren für den Blutdruckabfall 87

V. Zusammenfassung 89

VI. Summary 91

VII. Literaturverzeichnis 94

Lebenslauf

I. E I N L E I T U N G

Seit bekannt ist, daß, je nach Art des Blutgefäßes, der jeweiligen intrinsic-activity und dem Tonus der Blutgefäße (Somlyo and Somlyo, 1970; Müller-Schweinitzer und Weidmann, 1977; Lamar and Edvinsson, 1980) 5-Hydroxytryptamin entweder Dilatation oder Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur hervorruft, wurden viele Serotoninantagonisten in ihrer Wirkung auf das Monoamin untersucht.

Ein Serotoninantagonist, der chemisch und physikalisch in keinerlei Beziehung zu anderen Serotoninantagonisten steht, ist das K E T A N S E R I N .

Ketanserin, ein neues Quinazolinderivat, wurde als Serotoninrezeptoren-Blocker entwickelt. Das Besondere an Ketanserin gegenüber anderen Serotoninantagonisten ist, daß es nicht alle Serotoninrezeptoren angreift, sondern nur die S_2-Rezeptoren an den glatten Muskelzellen der Gefäße, des Bronchialgewebes und an den Thrombozyten. Die S_1-Rezeptoren am Magen-Darm-Trakt bleiben unbeeinflußt.

Ketanserin ist also ein reiner und selektiver Antagonist an 5-HT_2-Rezeptoren (Leysen and Laduron, 1977; Peroutka and Snyder, 1979; Leysen et al., 1981). Ketanserin vermag die tonisierende Wirkung des Serotonins zu blockieren. So hemmt Ketanserin kompetitiv und dosisabhängig die durch 5-Hydroxytryptamin verursachte Kontraktion an folgenden isolierten Gefäßen: A. caudalis (Ratte), A. basilaris, carotis und coronaria (Hund), Aa. und Vv. gastrosplenicae (Hund, Schwelle: 10^{-10}-10^{-9}mol/l)V.saphena (Hund, 10^{-8}mol/l), sowie am perfundierten Magen des Guineaschweines und an der perfundierten Rattenniere (Van Nueten, Janssen, Van Beek, Xhonneux, Verbeuren and Vanhoutte, 1981).

Auch durch Serotonin verstärkte Wirkungen, wie etwa die stimulierende Wirkung auf andere Vasokonstriktoren, werden durch Ketanserin geblockt. So werden Kontraktionen der A. caudalis (Ratte), A. und V. gastrosplenica (Hund), die durch Aktivierung postsynaptischer α-Rezeptoren be-

wirkt wurden, durch Ketanserin ebenso aufgehoben (10^{-8}mol/l).

Ketanserin hemmt außerdem die Plättchenaggregation, sei sie durch Serotonin selbst hervorgerufen oder nur durch Serotonin verstärkt (De Clerck, David and Janssen, 1982).

Dabei verhält sich Ketanserin rein antagonistisch im Gegensatz z.B. zum LSD und Psilosin, die sich gegenüber den Thrombozyten sowohl antagonistisch als auch agonistisch verhalten.

Plättchenverformungen, wie sie von Methiotepin, Metergolin, Chlorpromazin und Cyproheptadin hervorgerufen werden, konnten bei Ketanserintherapie nicht beobachtet werden (De Clerck and David, 1981).

Dieser Serotoninantagonismus versprach bei einer Reihe von Krankheiten, deren Ursache eine erhöhte Serotoninkonzentration zu sein scheint, therapeutischen Erfolg.

Durch Serotonin hervorgerufene Gefäßspasmen, wie etwa bei Thrombosis-Patienten, konnten durch Ketanserin erfolgreich aufgehoben werden (J. Symoens, Janssen, 1981).

Ketanserin bewährte sich bei der Behandlung der Raynaudschen Krankheit (Di Perri und Laghi-Pasini, Janssen, C.R.R., Juni 1980), beim Karzinoid-Syndrom (J. Symoens, Janssen, 1981), sowie bei peripherer postoperativer oder obliterativer Ischaemie (Kalenda, Z., Janssen, C.R.R. No. 16, April 1980; Bruyneel, K., Janssen, C.R.R., Mai 1980; Di Perri und Laghi-Pasini, Janssen, C.R.R., Juni 1980). Kalenda beschrieb ebenfalls gute Erfolge mit Ketanserin in der Behandlung der durch Atemstillstand hervorgerufenen Zerebralen Anoxie (Janssen, C.R.R. No. 12, April 1980): Innerhalb 3 Minuten setzte Spontanatmung ein, der Blutdruck normalisierte sich und der Status epilepticus war aufgehoben.

Ketanserin ist bei allen Krankheiten erfolgreich einsetzbar, bei denen eine Freisetzung von Serotonin Plättchenaggregationen, Gefäß- oder Bronchialspasmen hervorruft.

Bei Patienten mit Lungenerkrankungen oder Links-Herzinsuffizienz senkte eine einmalige Applikation von Ketanserin

den pulmonalen Blutdruck, sowie den pulmonalen als auch peripheren Gefäßwiderstand für 1/2 - 2 Std. (Kalenda and Hölzenspies,1981; Demoulin, Janssen, C.R.R., April 1980; Van de Water et al., Janssen, P.R.R., September 1979).

An anderen spezifischen Strukturen, wie sympathischen-, Histamin-H_1-Rezeptoren oder Ca^{++}-Rezeptoren, greift die Substanz nicht oder nur in vernachlässigbarem Umfang an. In höheren Konzentrationen aktiviert Ketanserin jedoch postsynaptische α_1-Rezeptoren glatter Muskelzellen von Hautvenen (Starke et al., 1975; Wikberg, 1978; De Mey and Vanhoutte, 1980; Rusch et al., 1980). Während S_2-Rezeptoren in kleinen Dosen blockiert werden, antagonisiert Ketanserin Histamin-H_1-Rezeptoren und Noradrenalin erst in sehr hohen Dosen (10 - 12 mg/kg). Im Gegensatz zu anderen Serotonin-Antagonisten, wie z.B. das Methysergid, zeigt Ketanserin in Konzentrationen bis zu $2,5 \times 10^{-5}$ mol/l keine agonistischen Eigenschaften (Fozard, 1976; Apperly et al., 1980).

Es ist also zu erwarten, daß eine Substanz, die α-und Histamin-Rezeptoren hemmen kann, kreislaufaktiv ist.

Dies bestätigte sich auch in klinischen Untersuchungen an zahlreichen hypertensiven Patienten.

Vor allem am Arteriosklerose-Patienten und alten Patienten mit vermehrt intravasalen Mikrothromben konnte nachgewiesen werden, daß Ketanserin den systolischen und diastolischen Blutdruck wirksam senkte (Vincke et al., Janssen, C.R.R., Dez. 1980; De Cree et al., Angiology, 1981; De Cree et al., Lancet, 1981; Demoulin et al., 1980; Safar M., Janssen, C.R.R., Mai 1981; Wenting et al., 1982). Auch hier wird angenommen, daß der Bluthochdruck bei Arteriosklerosepatienten maßgeblich durch Serotonin erzeugt wird, sei es durch direkte Vasokonstriktion oder durch seine verstärkende Wirkung auf andere Vasokonstriktoren, wie Noradrenalin oder Angiotensin II.

Fassen wir also kurz zusammen:

- Ketanserin greift nicht an allen Serotoninrezeptoren an, sondern ist ein reiner und selektiver Antagonist an S_2-Rezeptoren.
- Ketanserin vermag die tonisierende Wirkung des Serotonins, aber auch durch Serotonin verstärkte Wirkungen, wie etwa die stimulierende Wirkung auf andere Vasokonstriktoren, zu blockieren.
- Ketanserin zeigt therapeutischen Erfolg bei allen Krankheiten, bei denen durch Freisetzung von Serotonin Plättchenaggregationen, Bronchial- und Gefäßspasmen hervorgerufen werden.
- Ketanserin senkt wirksam den systolischen und diastolischen Blutdruck.

Es stellt sich nun die Frage, wie Ketanserin den Blutdruck senkt. Beruht die blutdrucksenkende Wirkung wirklich nur auf einer Hemmung peripherer Serotoninrezeptoren?

Bisher ist bekannt, daß Ketanserin durch lokal peripheren Angriff an Arteriolen von Haut, Muskulatur und Magen-Darm dilatierend wirkt. Man nimmt also an, daß eine Abnahme des peripheren Widerstandes die Blutdrucksenkung verursacht. Eine stark dilatierende Wirkung läßt sich aber nur bei i.a.-Applikation nachweisen. Bei intravenöser Anwendung vermindert Ketanserin den Arteriolentonus nur noch vorübergehend. Periphere und zentrale Gegenregulation stellen den Arteriolentonus wieder auf den Ausgangswert ein, wenn das interessierende Gebiet strömungskonstant perfundiert wird. Bei physiologischer bzw. druckkonstanter Durchblutung nimmt der Arteriolentonus zwar ebenfalls wieder zu, jedoch nur auf den Wert, der notwendig ist, um die Durchblutung auf ihren Sollwert einzustellen. Der periphere Widerstand bleibt dann etwas vermindert. Diese Verminderung ist aber nicht die Ursache, sondern die Reaktion auf die Blutdrucksenkung. Eine Senkung des peripheren Widerstandes kann also nicht die alleinige

Ursache für den Blutdruckeffekt sein.

Dem entspricht, daß Ketanserin bei normotensiven Patienten den Blutdruck nur wenig senkt. Selbst sehr hohe Dosen vermindern den Blutdruck nur unwesentlich.

Daher muß man annehmen, daß Ketanserin möglicherweise durch Angriff am Herzen, am kleinen Kreislauf, an Baro- und Chemorezeptoren der Aorta und der Karotiden oder durch einen zentralnervösen Mechanismus den Blutdruck beeinflußt.

Wie sich zeigte, senkt Ketanserin den Blutdruck, ohne daß dabei gegenregulatorische Mechanismen, wie wir sie bei der Blutdrucksenkung durch Acetylcholin, Nitroglycerin oder NPN kennen, ausgelöst werden. Dies weist zum einen auf einen zentralnervösen Angriff hin, zum anderen erhebt sich die Frage, ob Ketanserin die Reaktivität des Kreislaufes beeinflußt, denn die Kreislaufgrößen sind wie alle Vorgänge des Organismus durch Regelmechanismen gegen Störungen und Veränderungen des Sollwertes geschützt. Im folgenden Kapitel sollen die anatomisch-physiologischen Gegebenheiten kurz veranschaulicht werden.

Bemerkungen zur Kreislaufregulation

Die Höhe des arteriellen Blutdruckes wird über zwei Regelkreise vermittelt (Gauer, 1972; Shepherd and Vanhoutte, 1979).

Der erste Regelkreis betrifft die Volumenregulation, indem dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System zentrale Bedeutung zukommt (Whelan, 1969; Sherwood, 1969). Die juxtaglomerulären Zellen der Niere schütten vermehrt Renin aus:

1. Bei erhöhter Tätigkeit der sympathischen Nerven in der Niere.
2. Bei gesenktem Blutdruck in der Niere oder pathologischen Veränderungen derselben.
3. Wenn die in der macula densa freigesetzte NaCl-Konzentration absinkt.

Das nun gebildete Angiotensin II ist auf zweierlei Weise für ein Ansteigen des Blutdruckes verantwortlich: Zum einen stimuliert Angiotensin II direkt periphere und zentrale (Hypothalamus) sympathische Neurone. Die Folge ist Anstieg der Noradrenalin-Konzentration und somit Stimulation α-adrenerger Rezeptoren der glatten Gefäßmuskulatur, so daß über vermehrte Konstriktion der Widerstandsgefäße der Blutdruck gesteigert wird. Angiotensin II stimuliert aber zudem die Aldosteronproduktion. Na^+ - und H_2O-Reabsorption sind die Folge. Die daraus resultierende Zunahme des Blutvolumens und somit des Füllungsdruckes im rechten Atrium führen zu einer Erhöhung der Herzkraft und zum Blutdruckanstieg.

Der zweite Regelkreis ist der eigentliche Blutdruck-Regelkreis mit den variablen Größen des peripheren Widerstandes, als Ausdruck des arteriellen Gefäßtonus und dem Herzminutenvolumen, welches sich aus Herz-Frequenz und Schlagvolumen zusammensetzt. Diese Größen werden über den Barorezeptoren-Reflex, sowie über höhere zentralnervöse Einflüsse mittels der vegetativen medullären Zentren neurohumoral gesteuert (Gauer, 1972; Shepherd and Vanhoutte, 1979). Hierzu müssen zwei wichtige Nervengruppen, die vom ZNS zur Peripherie ziehen, unterschieden werden, nämlich die adrenergen (sympathischen) und die cholinergen (parasympathischen) Nerven (s. Abb. 1).

Die sympathischen Neurone entspringen im Bulbärgebiet, und zwar in der Pars lateralis der Formatio reticularis (sog. Nucl. reticularis), die parasympathischen im Nucl. vagalis (Nucl. ambiguus und Nucl. dorsalis) = Kardioinhibitorisches Zentrum des Hirnstammes. Vom Nucl. reticularis ziehen sog. bulbospinale adrenerge Fasern (stimulieren die prägangl. Neurone) und serotoninerge Fasern (hemmen die prägangl. Neurone) zum Ventralhorn des Rückenmarks. Die von hier ausgehenden sympathischen präganglionären Fasern versorgen Sinus- und AV-Knoten des Herzens, die Blutgefäße und das NNM mit Noradrenalin.

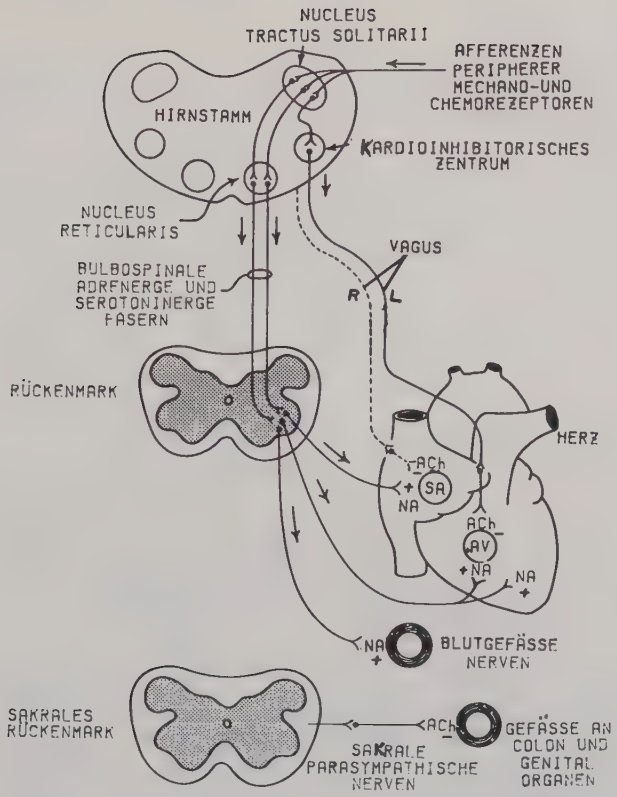


Abb. 1 Ursprung und Verlauf der adrenergen und cholinergen Nerven (aus Shepherd and Vanhoutte, 1979).

Die vom Kardioinhibitorischen Zentrum ausgehenden präganglionären vagalen Fasern ziehen via Halsvagus zum Plexus cardiacus und versorgen das Herz mit Acetylcholin, und zwar der rechte Nervus vagus den Sinusknoten, während der linke Nervus vagus zum AV-Knoten und His-Bündel zieht.

Die Herzreizleitung steht also unter einem dauernden Erregungszustrom von Vagus und Sympathikus (Vagotonus und Sympathikotonus).

Daneben existieren cholinerge Fasern, die mit sympathischen Nerven verlaufen. Sie haben ihren Ursprung im Kortex und ziehen via Hypothalamus zum Rückenmark, ohne das Kardiovaskuläre Zentrum zu durchlaufen. Sie innervieren die präkapillären Gefäße der Skelettmuskulatur und werden als "sympathisch cholinerge Vasodilatatoren" angesehen.

Gehirnzentren, die das Kardiovaskuläre System regulieren, sind:

1. Der Locus coeruleus, der über den Hypothalamus auf Nucleus reticularis und Nucleus tractus solitarii einwirkt.

2. Der Apparatus vestibularis im Ohr, der über das Zerebellum direkten Einfluß auf den Nucl. reticularis des Vasomotorenzentrums nimmt.

Der Hauptreflex des Kardiovaskulären Systems geht von Mechanorezeptoren aus, die zum einen im Karotis-Sinus und Aortenbogen (arterielle Pressorezeptoren oder Barorezeptoren des Hochdrucksystems), zum anderen in Herz und Lunge (kardiopulmonale Pressorezeptoren oder Barorezeptoren des Niederdrucksystems) lokalisiert sind.

Es handelt sich hierbei um Dehnungsrezeptoren, deren Aktivität durch den arteriellen Druck bestimmt wird. Druckänderungen werden über entsprechende Afferenzen zum Kardiovaskulären Zentrum gemeldet (s. Abb. 2). So vermittelt der Depressor-Nerv (gebildet aus Fasern des Aortenbogens), der zusammen mit den Herzästen des N. vagus verläuft, Druckänderungen vom Aortenbogen zum Kardioinhibitorischen Zentrum.

Nervenfasern des Karotis-Sinus bilden den sog. Karotis-Sinus-Nerv, der zusammen mit dem N. glossopharyngeus verläuft und Druckänderungen vom Karotis-Sinus zum Nucl. tractus solitarii des Vasomotorenzentrums überträgt.

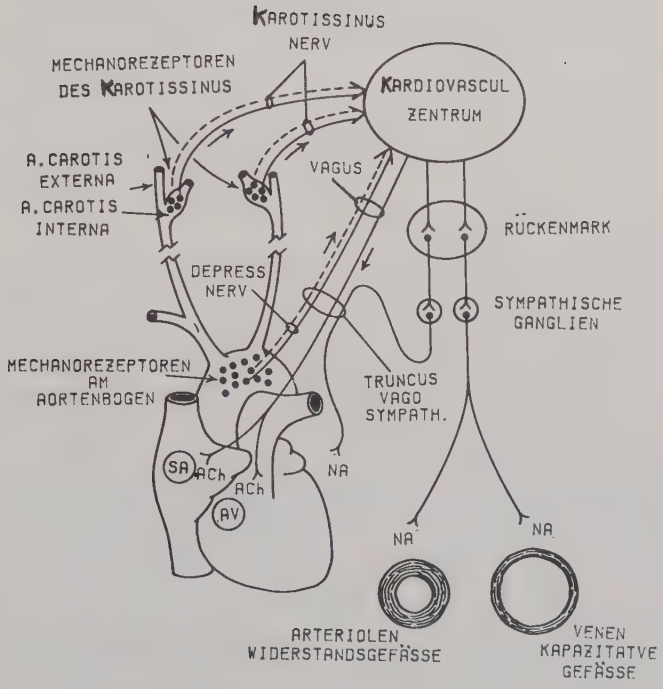


Abb. 2 Mechanorezeptoren am Karotis-Sinus und Aortenbogen (aus Shepherd and Vanhoutte, 1979).

Über Efferenzen ist der Nucl. tractus solitarii sowohl mit dem Kardioinhibit. Zentrum als auch mit dem Nucl. reticularis des Vasomotorenzentrums verbunden.

Der klassische Barorezeptoren-Reflex (1924 von Hering entdeckt, Lit. Heymans) läuft somit wie folgt ab:

Durch erhöhten Blutdruck (mind. 65-70 mm Hg) erfolgt Dehnung der Mechanorezeptoren i.B. des Aortenbogens oder Karotis-Sinus und, via N.depressor oder Karotis-Sinus-Nerv→Nucl. tractus solitarii, Aktivierung des Kardioinhibitorischen Zentrums.

Die damit erfolgende Vagusaktivität (ACH) und Hemmung der Sympathikusaktivität am Herzen bewirkt:

- Abnahme der AV-Überleitung
- Abnahme der Herz-Frequenz (Bradykardie)
- Abnahme der Kontraktilität von Atrium und Ventrikel
- Abnahme des Blutdruckes
- Dilatation der peripheren Gefäße
- Hypopnoe

Fällt der Blutdruck im Bereich des Aortenbogens sowie der A. carotis, so tritt das genaue Gegenteil ein; über Nucl. tractus solitarii→Nucl. reticularis kommt es zur Aktivierung der sympathischen adrenergen Bulbospinalfasern und das ausgeschüttete Noradrenalin bewirkt:

a) Herz-Frequenz-Anstieg, da das freigesetzte Noradrenalin dreierlei zur Folge hat:
   1. Eine schnellere Depolarisation, somit einen steileren Anstieg des Schrittmacherpotentials und damit frühere Auslösung des Aktionspotentials.
   2. Eine Erhöhung der Kontraktions- und Erschlaffungsgeschwindigkeit.
   3. Beschleunigte Erregungsüberleitung.

b) Zunahme der Kontraktilität.

c) Konstriktion der kapazitativen Gefäße.

Folglich erhöhen sich Herzvorspannung und zentraler Venendruck und folglich die Herzkraft.

Das somit angestiegene Schlagvolumen steigert zusammen mit der erhöhten Herzfrequenz das Herzminutenvolumen, was zusammen mit der Erhöhung des peripheren Widerstandes (Arteriolen) zu einer Erhöhung des Blutdruckes führt.

Doch neben den arteriellen Pressorezeptoren sind auch die kardiopulmonalen Rezeptoren (Linden, 1975; Mancia et al., 1976; Donald et al., 1978) anzusprechen.

1. Atriale Rezeptoren

   Diese im Endokard im Bereich des rechten Atriums und der Vv. pulmonales gelegenen Rezeptoren werden durch Kontraktion (Typ 1) und Füllen (Typ 2) des Atriums angesprochen. Erhöht sich der linke atriale Druck durch Zunahme des Blutvolumens, so nimmt die vagal afferente Aktivität zu, die sympathische Aktivität am Herzen nimmt ab (Herd, 1970). Die atrialen Rezeptoren sind also hauptsächlich in die Kontrolle des Blutvolumens im rechten Atrium verwickelt.

2. Ein Netzwerk von Rezeptoren im gesamten Herzen, die über vagale Fasern mit dem Kardiovaskulären Zentrum in Verbindung stehen. Sie verhalten sich wie die Mechanorezeptoren am Aortenbogen und Karotis-Sinus.

3. Ventrikuläre Rezeptoren im Subendokard parietalen Perikard in und nahe der linken Hauptkoronararterie. Sie feuern vermehrt, wenn der ventrikuläre Druck erhöht ist, und entladen sich während der ventrikulären Systole.

4. Speziell durch Veratrumalkaloide zu aktivierende Rezeptoren befinden sich im linken Ventrikel (verantwortlich für Bezold-Jarisch-Reflex und vagovasale Synkope).

Neben diesen Rezeptoren mit vagalen Afferenzen existieren zwei Gruppen von Rezeptoren mit sympathischen Afferenzen.

Die erste Gruppe sendet einzelne Impulse zusammen mit der atrialen Systole oder Diastole und der ventrikulären Systole.

Die zweite Gruppe feuert vermehrt bei erhöhtem Druck in der Koronararterie und Verschluß (mittels Ligatur) derselben.

Schließlich sind noch die Rezeptoren in der Lunge zu erwähnen. Am bedeutendsten sind die Dehnungsrezeptoren in den Bronchiolen, d.h. in Relation zur Dehnung der Lungen wird über afferente vagale Fasern die Atmung reguliert (Hering-Breuer-Reflex).

Daneben existieren Rezeptoren in den großen Bronchien und der Trachea, die sog. "irritant receptors", die auf mechanische oder chemische Irritationen hin den Hustreflex auslösen.

Vermehrter Blutandrang in den Lungen stimuliert "I"-Rezeptoren nahe der pulmonalen Kapillaren. Tachypnoe und Bronchokonstriktion vermitteln Rezeptoren, die durch Substanzen wie Bradykinin, Histamin, 5-Hydroxytryptamin und Prostaglandin (bei Anaphylaxie) gereizt werden.

Der Vollständigkeit halber seien noch die "alveolär nozizeptiven Rezeptoren" genannt, die - im Lungenparenchym gelegen - vor allem beim Lungenödem in Aktion treten.

Von erheblicher Bedeutung sind jedoch die im Aortenkörperchen oder Karotiskörperchen gelegenen Chemorezeptoren. Sie schicken bei Abweichungen der Blutgaszusammensetzung (Shepherd and Vanhoutte, 1979), wie Abfall des Po_2 von 95 auf 80 mm Hg, Anstieg des Pco_2 über 40 mm Hg, oder Abweichungen des pH von 7,4, Signale in die medullären Zentren und zwar sowohl zum Atemzentrum als auch zum Kardiovaskulären Zentrum. Reizung der Chemorezeptoren durch azidotische Zustände im Blut bewirkt zunächst schnellere und tiefere Atmung. Die dadurch in der Lunge angesprochenen Mechanorezeptoren regulieren nun zunächst Lungenvolumen und Respirationsrate (Hering-Breuer-Reflex). Erst jetzt setzen kreislaufregulierende Mechanismen ein.

Die Folge sind:

- Abnahme der Herz-Frequenz (Vagus)
- Abnahme des Schlagvolumens (Vagus)
- Dilatation der Koronargefäße (Vagus)
- Konstriktion der Widerstandsgefäße in Skelettmuskulatur, Splanchnikusgebiet und Niere (Sympathikus)
- Kontraktion der Splanchnikusvenen (Sympathikus)
- Dilatation der Hautgefäße

Bradykardie, Hypertonie und Hyperpnoe stellen sich also ein.

Im Falle einer Alkalose tritt die gegenteilige Wirkung ein.

Eine Besonderheit stellt der Chemoreflex der Katze dar; er geht nach Heymans ohne Pulsreaktion einher.

Auf Grund dieser anatomisch-physiologischen Gegebenheiten kann Ketanserin also durch Angriff an den verschiedensten Orten den Blutdruck senken. Zum einen durch Angriff an den kardiopulmonalen Pressorezeptoren des Niederdrucksystems; zum anderen durch Reizung der arteriellen Pressorezeptoren an Karotis-Sinus und Aortenbogen und Meldung via Karotis-Sinus-Nerv bzw. Depressor-Nerv zum Nucl. tractus solitarii und weiter zum Nucl. reticularis, oder Kardioinhibitorischen Zentrum. Aber auch der direkte Angriff des Ketanserin an den zentralen Kreislaufzentren ist möglich. Entsprechend werden Veränderungen vom Nucl. reticularis über die bulbospinalen adrenergen und serotoninergen Fasern, Änderungen im Kardioinhibitorischen Zentrum über vagale Fasern zum Sinus- und AV-Knoten des Herzens und zu den Blutgefäßen übertragen.

Um herauszufinden, an welchem der Kreislaufabschnitte Ketanserin den Blutdruck senkt, was Ziel der vorliegenden Arbeit war, müssen also verschiedene Applikationsorte gewählt werden.

Wirkungen am Herzen und kleinen Kreislauf werden sich vor allem bei intravenöser Applikation des Pharmakons zeigen.

Die Afferenzen der Mechanorezeptoren am Aortenbogen lassen sich durch Vagotomie ausschalten.

Eine Wirkung an den Baro- und/oder Chemorezeptoren wird sich mittels einer Applikation in die Karotiden nachweisen lassen.

Die Reflextätigkeit am Glomus caroticum und Sinus caroticus läßt sich ausschalten, indem im Bereich der A. car. interna eine Lokalanästhesie mit Xylocain gesetzt wird.

Ein anderes Verfahren, um Glomus caroticum und Sinus caroticus zu umgehen, besteht darin, die Kanülen in den Karotiden kopfwärts über den Karotis-Sinus hinwegzuschieben.

Während die A. car. communis bei der Katze vornehmlich den vorderen Teil des Hirnes speist, versorgen die Vertebralarterien den Hirnstamm und einen großen Teil des Großhirns (s. Abb. 8). Demzufolge wird sich eine Wirkung im Stammhirn einerseits mittels einer Applikation in die A. vertebralis, andererseits durch direkten Zugang in den lateralen Zerebral-Ventrikel zeigen lassen.

II. M E T H O D I K

1.) Die Versuche wurden an weiblichen und männlichen Katzen (62 Tieren) von 1,7 - 3,4 kg Körpergewicht in Chloralosenarkose durchgeführt.
Chloralose wurde in Propandiol gelöst und mittels Magensonde zugeführt (50 mg Chloralose/kg KG).
Bei nüchternen Tieren trat die gewünschte Narkosetiefe nach 1 - 1 1/2 Stunden ein und hielt während der Dauer eines Versuches von etwa 8 Stunden unvermindert an. Da Blutströmungen und Drucke blutig gemessen wurden, wurde der NaCl-Lösung in der Meßanordnung (PVC-Schläuche) zur Gerinnungshemmung 2000-2500 USP Einheiten/kg KG Heparin (Thrombophob^{R}) zugesetzt. Nach der Präparation und während des Versuches wurden Po_2, Pco_2 und pH des arteriellen Blutes kontrolliert. Abweichungen von den Normalwerten wurden durch Natriumbikarbonat bzw. künstliche Beatmung ausgeglichen.
Volumenverluste durch die Präparation wurden zu Versuchsbeginn mit Makrodex reguliert.

2.) Präparationen

Wir präparierten die Gefäße unter Schonung der begleitenden Nerven und mit sorgfältiger Blutstillung, um Sickerblutungen nach Heparinisierung zu vermeiden.

Bein

Mit einem Hautschnitt im oberen Schenkeldreieck wurden die Vasa femoralia einer Extremität auf einer Länge von 3-4 cm freigelegt.
Auf einer Strecke zwischen Abgangsstelle der V. saphena von der V. femoralis und Lig. inguinale befreiten wir die Gefäße von ihren Bindegewebshüllen.
Um den kollateralen Kreislauf auszuschalten, wurden alle Seitenäste unterbunden.
In die A. und V. femoralis wurden flüssigkeitsgefüllte (NaCl-Lösung + Heparin) PVC-Schläuche ringförmig eingebunden.

Der Venenring trug einen seitlichen Ansatz für intravenöse Applikationen. Der Arterienring diente zum Registrieren des systemischen Blutdruckes.

Hals

Nach einem medianen Hautschnitt von ca. 3 cm Länge unterhalb des Kehlkopfes wurde die lange Zungenbeinmuskulatur stumpf abgelöst, um die darunter liegende Trachea zu erreichen.

Durch einen Schnitt in den 2. oder 3. Trachealknorpel wurde die Trachea eröffnet und dann eine Glaskanüle eingebunden. An der Kanüle wurde der Thermistor zur Messung der Luftströmung angebracht.
Die Aa. car. comm. erreichten wir durch eine Lücke lateral der langen Zungenbeinmuskulatur. Der N. vagus wurde auf beiden Seiten zusammen mit seiner Bindegewebshülle stumpf abgelöst. Die Aa. car. comm. wurden auf einer Länge von 2 - 2 1/2 cm freipräpariert und - falls vorhanden - der R. sternocleidomastoideus unterbunden.

Wurde vagotomiert, um die Afferenzen der Rezeptoren am Aortenbogen auszuschalten, so erfolgte die Durchtrennung des N. vagus und des mit ihm verlaufenden Aortennerves in Höhe des 1. Trachealknorpels.

In die Gefäße wurden PVC-Schläuche eingebunden. Die extrakorporalen Strecken der beiden Aa. car. comm. verliefen über ein gemeinsames Mittelstück. Hier wurde bei Perfusion eine Rollenpumpe eingebaut. Vor der Rollenpumpe befanden sich 1 - 2 seitliche Ansätze für intrakarotideale Injektionen. An dem seitlichen Ansatz nach der Rollenpumpe wurde der Druckkopf zum Messen des Karotis-Perfusionsdruckes angeschlossen (s. Abb. 3).

Bei manchen Tieren wurde im Bereich der A. carotis interna mit Xylocain 2 % (Fa. Astra) eine Lokalanästhesie gesetzt, um die Reflextätigkeit am Glomus caroticum und Sinus caroticus auszuschalten.

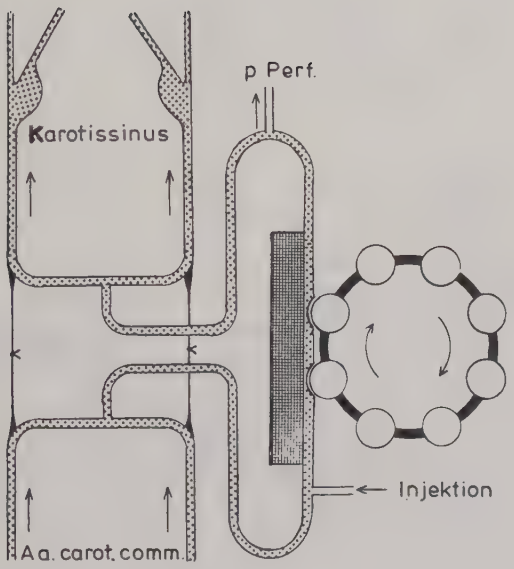


Abb. 3 Versuchsaufbau zur druckkonstanten Perfusion der Aa. car. communes.

Ein anderes Verfahren, um Glomus caroticum und Karotis-Sinus zu umgehen, bestand darin, die Kanülen in den Karotiden kopfwärts über den Karotis-Sinus hinwegzuschieben.

A. vertebralis

Die Präparation der A. vertebralis bei der Katze war technisch außerordentlich schwierig. Die Vertebralarterien mußten an ihrem Eintritt ins For. transversum atlantis aufgesucht und freipräpariert werden.

Zunächst wurde die Katze seitlich gelagert. Ein Polster unter dem Hals des Tieres streckte die zu präparierende Halsseite. Der laterale Fortsatz des Epistropheus, welcher bei der Katze in Seitenlage direkt hinter dem unteren Ohransatz zu tasten ist, diente als Orientierungspunkt. Von hier aus wurde ein Hautschnitt parallel zur Halsachse ca. 5-6 cm nach kaudal und 1-2 cm nach kranial geführt.
Die seitliche Halsmuskulatur wurde schichtweise nahe ihrem Ansatz ligiert und die Zwischenstücke reseziert. Der Proc. lat. atlantis wurde mit einem Schaber bis nahe an seinem Ansatz am Wirbelbogen freigelegt und mit einer scharfen Zange entfernt. Die noch vorhandenen tiefen Muskelschichten zwischen Atlas und Epistropheus mußten unter der Präparierlupe beseitigt werden, um anschließend die A. vertebralis vorsichtig freilegen zu können. Dabei durften die dünnwandigen Venen, welche die A. vertebralis geflechtartig umgeben, nicht verletzt werden, da es bei ihrer Läsion zu kaum stillbaren Blutungen kam.
Auf diese Weise konnten beide Vertebralarterien auf 4-5 mm freigelegt werden. Diese Strecke reichte aus, um den sehr dünn ausgezogenen, blutabführenden PVC-Schlauch der Meßstrecke einzuführen. Es wurde stets nur eine A. vertebralis auf diese Weise kanüliert, die andere wurde ligiert. Die A. vertebralis wurde aus den Aa. car. comm. mit versorgt.
In die extrakorporale Meßstrecke der A. vertebralis bauten wir zur Perfusion eine Rollenpumpe ein. Vor dieser Rollenpumpe war ein seitlicher Ansatz für intravertebrale Injektionen. An dem seitlichen Ansatz nach der Rollenpumpe wurde der Druckkopf zum Messen des Vertebralis-Perfusionsdruckes angeschlossen (s. Abb. 4).

Lateraler Zerebral-Ventrikel

(Präparation nach Feldberg und Sherwood, 1954)

Um den Eingriff vornehmen zu können, wurde der Kopf des Tieres im stereotaktischen Gerät gerade justiert.

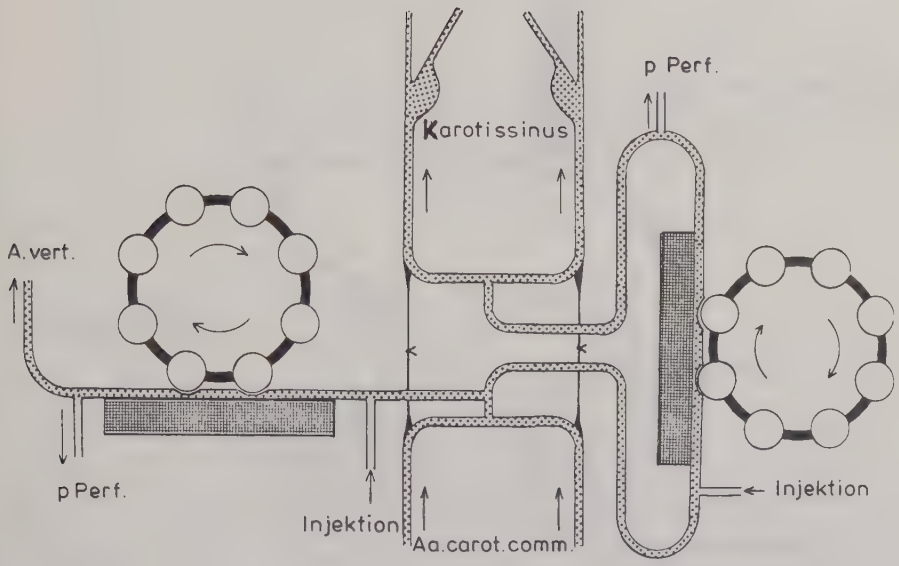


Abb. 4 Versuchsaufbau zur gleichzeitigen Perfusion der Aa. car. communes und A. vertebralis.

Während der Präparation verabreichten wir als Muskelrelaxans Succinylcholin (Isosthenon^{R} 2 %) als Infusion 0,1 - 0,2 mg/min. + kg KG.
Sobald Atemstillstand einsetzte, wurde die Atempumpe angeschlossen.
Nach einem medianen Kopfhautschnitt über dem Os frontale et parietale (s. Abb. 5) wurde die Kreuzungsstelle der Sutura coronalis mit der Sutura sagittallis aufgesucht. 7 mm kaudal und 3 mm lateral dieses Kreuzungspunktes durchbohrten wir das Os parietale bis zur Dura mater (Ø des Loches 2,5 mm) und punktierten mittels einer 14 mm langen, gut durchgängigen Kanüle (Ø 0,73 mm) den lateralen Hirnventrikel.

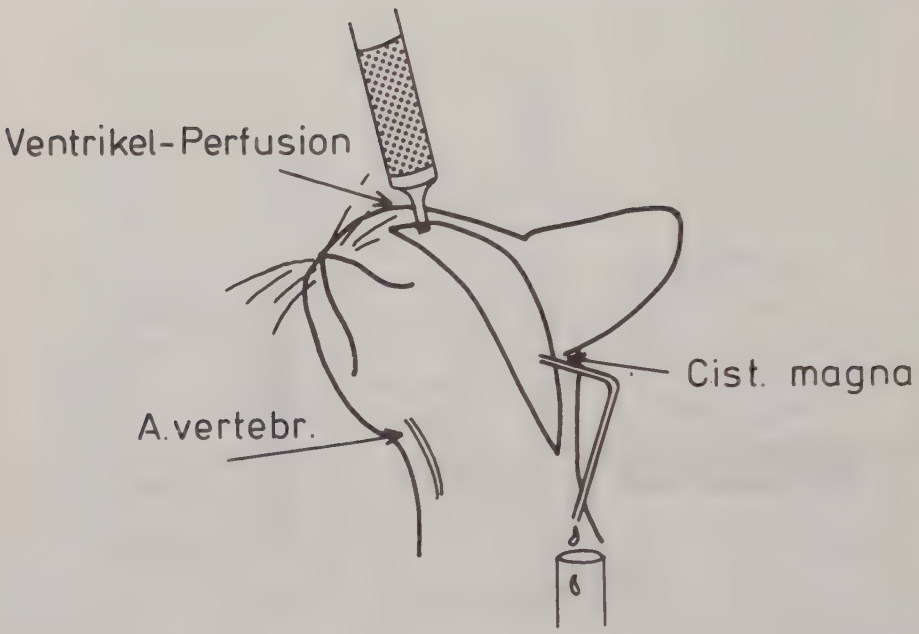


Abb. 5 Zugang zum lateralen Zerebral-Ventrikel

Zur Fixation der Kanüle am Schädeldach diente Dentalzement (Paladur^{R}) und eine Schraube.
Etwa 1 cm unterhalb der Protuberantia occipitalis externa und oberhalb des Atlas erfolgte mit einer 16er oder 18er Kanüle die Punktion der Cisterna magna. Der aus der Cisterna magna ablaufende Liquor wurde in einem Reagenzglas aufgefangen. Während der Dauer eines Versuches diente Hank's Puffer (pH 7,3) als Ventrikelperfusat, das ebenfalls via Cisterna magna ablaufen konnte und aufgefangen wurde.
Um nachzuprüfen, daß die Kanülen in der richtigen Position saßen, und um die Perfusionszeit zu ermitteln, perfundierten wir den Hirnventrikel am Ende eines Versuches mit Methylenblau (Versuchsaufbau s. Abb. 6).

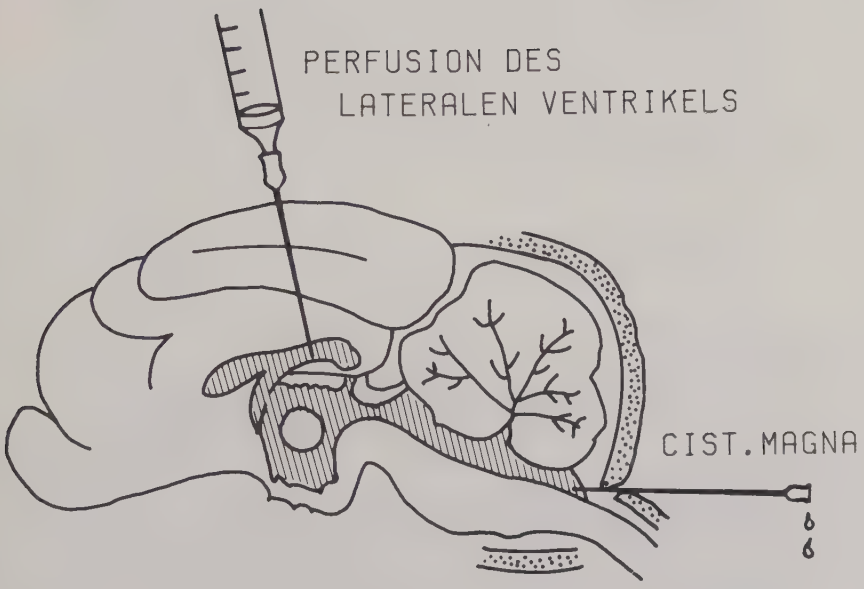


Abb. 6 Versuchsaufbau zur Perfusion des lateralen Zerebral-Ventrikels.

3.) Meßtechnik

3.1. Luftströmung in der Trachea

Sie wurde fortlaufend mit Thermistoren, also temperaturempfindlichen Widerständen, gemessen. Temperaturänderungen an der Spitze der Thermistorensonde führen zu Änderungen des Thermistorenwiderstandes. Diese Widerstandsänderungen werden mit einer Wheatestonschen Brücke gemessen und mit einem Direktschreiber aufgezeichnet.

3.2. Pulsfrequenz

Als Signal für die Frequenz diente der Anstieg des Blutdruckes.

3.3. Blutdruck

Der Blutdruck wurde in der A. femoralis gemessen und fortlaufend registriert.

3.4. Perfusion der Aa. car. communes (s. Abb. 3)

Die präparierten und kanülierten Aa. car. communes wurden über eine Rollenpumpe mit arteriellem Blut versorgt. Zu Beginn des Versuches wurde die Pumpe auf eine Förderleistung von 10-15 ml/min. eingestellt und so nachgestellt, daß der Perfusionsdruck in der A. carotis dem systemischen Blutdruck entsprach. Der Perfusionsdruck wurde nach der Pumpe seitenständig gemessen. Seine Größe ist eine Funktion der Viskosität des Blutes, der Perfusionsstärke und des Widerstandes im Karotisversorgungsgebiet. Ändern sich die Fließeigenschaften nicht und wird mit konstanter Stromstärke perfundiert, so repräsentieren Änderungen des Perfusionsdruckes Änderungen des Widerstandes im Karotisversorgungsgebiet.

3.5. Perfusion der A. vertebralis (s. Abb. 4)

Gleichzeitig mit der Perfusion der Aa. car. communes erfolgte bei manchen Tieren die Perfusion der A. vertebralis. Über einen Seitenabgang der

extrakorporalen Strecken der Aa. car. communes wurde arterielles Blut aus den Karotiden über eine 2. Rollenpumpe mit konstanter Geschwindigkeit in die präparierte A. vertebralis gepumpt. Zwischen Pumpe und A. vertebralis wurde der Perfusionsdruck der A. vertebralis abgenommen.
Die Pumpenleistung betrug 2 ml/min.
Änderungen des Perfusionsdruckes in der A. vertebralis repräsentieren Änderungen des Widerstandes im Strömungsgebiet der A. vertebralis.

3.6. Perfusion des lateralen Zerebral-Ventrikels (s. Abb. 6)

Zur Perfusion des lateralen Zerebral-Ventrikels wurde Hank's Puffer verwendet.
Es wurden 0,105 ml/min. perfundiert.

3.7. Fließzeit

Als Fließzeit wird die Zeit bezeichnet, die das Blut braucht, um eine Perfusionspumpe mit Meßanordnung zu durchlaufen.
Sowohl bei der Karotis- als auch bei der Vertebralis-Perfusion (s. Abb. 3 und 4) lagen die Kanülen vor der Perfusionspumpe, so daß die Lösung immer erst die Pumpe durchlaufen mußte. Auf diese Weise trat die Wirkung verzögert ein, was bei der Auswertung der Originalregistrierung beachtet werden mußte.
Die Fließzeit betrug im Falle der Karotis-Perfusion 17 - 30 sec., im Falle der Vertebralis-Perfusion 40 - 60 sec..

4.) Meßgeräte

4.1. Druckköpfe

Zur Druckmessung benutzten wir Kristallmembranmanometer (Fa. S.W. Hansen, Kopenhagen), die mit dem piezoelektrischen Effekt arbeiten. Die Ansätze waren mit 0,9 %iger NaCl-Lösung luftfrei gefüllt.

4.2. Thermistoren

Thermistoren sind temperaturempfindliche Widerstände, die zur Strömungsmessung verwendet werden (Felix, 1962). Wir haben damit die Luftströmung der Trachea fortlaufend gemessen.

4.3. Beatmungspumpe

Zur künstlichen Beatmung verwendeten wir eine Beatmungspumpe nach Starling (Fa. B. Braun).

4.4. Perfusionspumpe

Die Perfusion wurde mit einer pulsierenden Pumpe (Ismatec-JPE-Zürich) durchgeführt.
6 Pumpenrollen walzten Silikonschläuche aus.

4.5. Infusionspumpe

(Fa. Braun, Melsungen)

4.6. Blutgas-Analyse

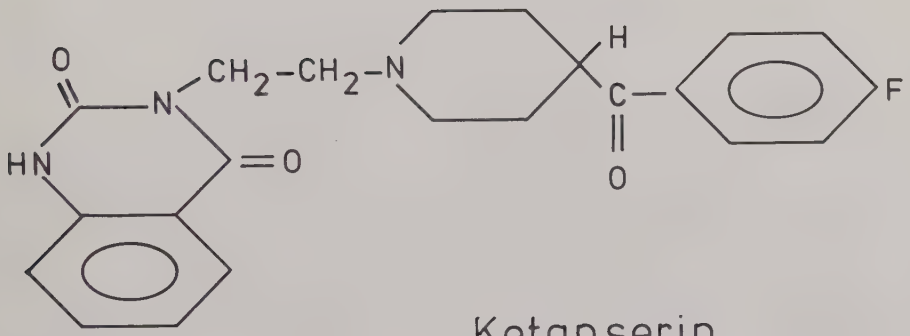
Mit dem Gas-Check-AVL (Analysator nach K. Harnoncourt) wurden Po_2, Pco_2 und pH des Blutes bestimmt.

4.7. Registrierung

Die Meßgrößen wurden fortlaufend mit dem 4- und 12-Kanalschreiber der Fa. Schwarzer, München, aufgezeichnet.

5.) Pharmaka; Konzentrationen, Applikationsformen

Alle Pharmaka wurden bei Zimmertemperatur verabreicht. Um Effekte des Lösungsmittels zu erkennen, wurde NaCl-Lösung bzw. NaCl-Lösung + Weinsäure immer als Kontrolle in die verschiedenen Kreislaufabschnitte gegeben.



Ketanserin

Abb. 7

Ketanserin lag als Substanz vor. Als Lösungsmittel diente 0,9 %ige NaCl-Lösung, die mit Weinsäure auf pH 3,8 eingestellt war.

Wir stellten 0,1, 0,01, 0,001 %ige Lösungen her, die intravenös (i.v.), intrakarotideal (i.car.) in die A. vertebralis (i.vert.) und in den lateralen Zerebral-Ventrikel (i.ventr.) appliziert wurden.

Folgende Dosen wurden verabreicht:

i.v.: 178 µg/kg - 277,7 µg/kg
Gesamtdosis/Versuch: 1,6 - 3,8 mg

i.car.: 44,1 µg/kg x min. - 250 µg/kg x min.
Gesamtdosis/Versuch: 1,6 - 3,8 mg

i.vert.: 46,4 µg/kg x min. - 72,3 µg/kg x min.
Gesamtdosis/Versuch: 1,0 - 1,8 mg

i.ventr.: 40,4 µg/kg x min. - 79,5 µg/kg x min.
Gesamtdosis/Versuch: 2,0 - 6,6 mg

Serotonin-Kreatininsulfat (Fa. Merck)
lag ebenfalls als Substanz vor.

Es wurde in 0,9 %iger NaCl-Lösung gelöst und als 0,1 %ige Lösung folgendermaßen verabreicht:

i.v.: 25 µg/kg - 196 µg/kg
Gesamtdosis/Versuch: 1,7 - 3,8 mg

i.car.: 44 µg - 100 µg/kg x min., oder
54 µg - 168 µg/kg x 10 sec.
Gesamtdosis/Versuch: 1,7 - 3,8 mg

i.vert.: 53,9 µg - 72,3 µg/kg x min.
Gesamtdosis/Versuch: 0,2 - 0,9 mg

Noradrenalin (Arterenol^{R}) Fa. Hoechst

Zur Injektion in die V. femoralis verwendeten wir eine 0,002 %ige Lösung (2,2 µg/kg - 5,5 µg/kg).

6.) Applikationsorte

6.1. Intravenöse Applikationen

Intravenös wurde in die V. femoralis oder V. brachialis appliziert, um nach ca. 10- 12 sec. im Falle der V. femoralis, nach 0 - 2 sec. im Falle der V. brachialis, Wirkungen am Herzen und am kleinen Kreislauf zu sehen.

6.2. Intraarterielle Applikationen

Bei intraarteriellen Applikationen sollte folgendes beachtet werden:

1. Bei intraarteriellen Applikationen muß sich die Wirkung durch niedrige Dosen auslösen lassen, die intravenös, d.h. systemisch gegeben, unwirksam sind, wenn der Wirkort im Verteilungsgebiet der Arterie liegt.

2. Wenn die Bindung an der Rezeptor reversibel ist, dauert die Wirkung einer intraarteriell zugeführter niedrigen Dosis nur kurze Zeit, weil nach Infusions- bzw. Injektionsende das Pharmakon in die Blutbahn zurückdiffundiert und sich systemisch verteilt.

6.3. Injektion oder Infusion in die Aa. car. communes

Sie wurde durchgeführt, um eine Wirkung an den Baro- oder Chemorezeptoren nachweisen zu können.

Bei der Karotisperfusion lagen die Kanülen vor der Perfusionspumpe (s. Abb. 3), so daß die Lösung immer erst die Pumpe durchlaufen mußte, um den Wirkort zu erreichen.
Auf diese Weise trat die Wirkung um die sog. Fließzeit verzögert ein.
Die Fließzeit betrug im Falle der Karotis-Perfusion 17 - 30 sec.

6.3. Infusion in die A. vert.

Wie Abb. 8 zeigt, versorgen bei der Katze die Vertebralarterien den Hirnstamm und einen großen Teil des Großhirns. Mittels einer Applikation in die A. vert. sollten also v.a. Wirkungen am Stammhirn nachgewiesen werden.
Auch hier trat die Wirkung verzögert ein, da die Kanüle vor der Perfusionspumpe lag (s. Abb. 4). Die Fließzeit betrug 40 - 60 sec.

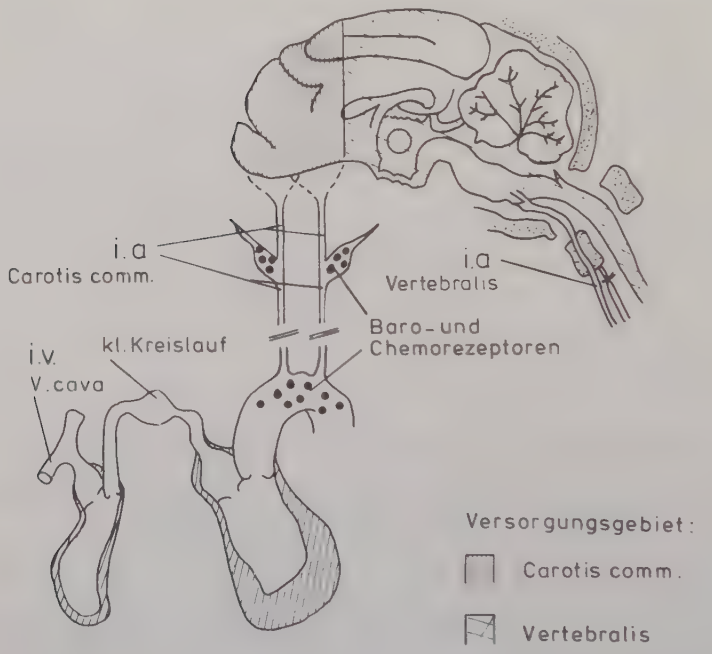


Abb. 8 Verteilungsgebiet der Aa. car. communes und der A. vertebralis

6.4. Infusion in den lateralen Zerebral-Ventrikel

Die Applikation erfolgte direkt in den lateralen Zerebral-Ventrikel. Das Perfusat verließ die Cisterna magna nach 2 min. 15 sec. - 4 min. (s. Abb. 6).

7.) Auswertung

Die Luftströmung in der Trachea wurde nur qualitativ ausgewertet.
Die Pulsreaktion wurde direkt aus der Originalregistrierung abgelesen.
Quantitativ ausgewertet wurden: Blutdruck, Perfusionsdruck und gelegentlich die Atemfrequenz. Der mittlere Blutdruck wurde aus systolischem und diastolischem Druck errechnet, gemäß der Formel

$$\frac{\text{systolischer Druck} + 2 \times \text{diastolischer Druck}}{3}$$

der Perfusionsdruck gemäß der Formel

$$\frac{\text{Minimum} + \text{Maximum}}{2}$$

Der Einfluß des Pharmakons auf Blutdruck und Perfusionsdruck wurde in % bezogen auf den Versuchsausgangswert (V-AW) angegeben (V-AW = 100 %).
Es wurden jeweils die Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardfehler (SE) bei einer bestimmten Dosis errechnet.

Zur statistischen Sicherung der Ergebnisse verwendeten wir den einfachen oder gepaarten t-Test nach Student (Sachs, 1971).
Signifikanz war gegeben, wenn $p < 0{,}05$.

III. E R G E B N I S S E

Ketanserin hat eine Halbwertszeit von mehreren Stunden. Man muß also davon ausgehen, daß das Pharmakon nach mehrmaliger Applikation kumuliert.
Wenn in der Folge also von Gesamtdosis die Rede ist, so ist diese stets als kumulative Dosis zu verstehen.

Desweiteren sei darauf hingewiesen, daß bei der Stärke der Wirkungen die Höhe des Ruhewertes zu berücksichtigen ist. Bei einem niedrigen Ausgangswert wird der blutdrucksteigernde Effekt zwar absolut gesehen größer sein, als bei einem höheren; relativ zum niedrigeren Ausgangswert gesehen jedoch einen kleineren blutdrucksteigernden Effekt darstellen, als von einem höheren Wert aus. Es sind also immer absolute und relative Wirkungen zu unterscheiden.

Außerdem sei erwähnt, daß die Zeiten, nach denen Wirkungen eintreten, sich immer auf den Injektionsbeginn beziehen.

1.) Intravenöse Injektionen von Ketanserin

(37 Tiere)

Ketanserin wurde injiziert: 178 µg/kg - 277,7 µg/kg. Die Applikation des Lösungsmittels löste keine Wirkung aus.

Abbildung 9 zeigt die Originalregistrierung einer Wirkung, wie sie bei der Mehrzahl der Tiere auftrat.

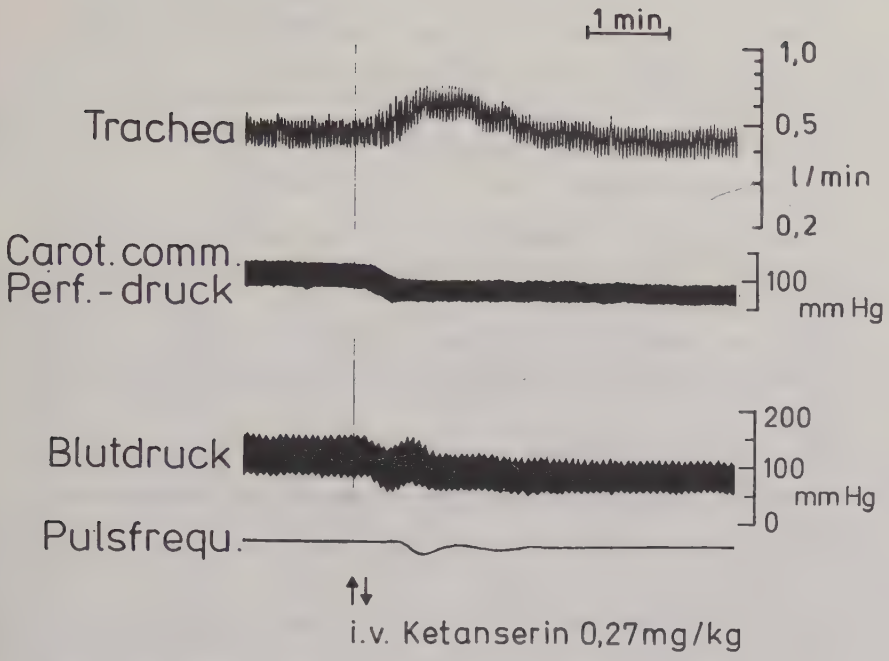


Abb. 9 Wirkungen des Ketanserins nach Injektion in die V. femoralis.

Wie die Abbildung zeigt, beeinflußte Ketanserin den Blutdruck triphasisch:
Nach einem schnell einsetzenden Abfall folgte ein deutlicher Wiederanstieg und anschließend ein 2. Abfall.
Ketanserin beeinflußte aber nicht nur den Blutdruck. Es senkte außerdem den Perfusionsdruck in den Karotiden und verstärkte, wie am Verhalten der Luftströmung in der Trachea zu sehen ist, die Atmung.
Außerdem löste es eine Bradykardie aus.

1.1. Blutdruck (37 Tiere)

Bei 18 von 37 Tieren sank der Blutdruck nach 6 - 28 sec., stieg nach 16 - 46 sec. wieder an, ohne jedoch das Ausgangsniveau zu erreichen, und fiel nach 20 - 80 sec. abermals langanhaltend (für 1/2 - 1 Std.) ab.

Bei 4 von 27 Tieren waren nur der 1. Abfall und der Anstieg vorhanden, der 2. Abfall fehlte.

Bei 10 Tieren gingen der erste und zweite Abfall ineinander über. Ein Zwischenanstieg des Blutdruckes war nicht zu sehen.
Es ist anzunehmen, daß der 2. Abfall so schnell einsetzte, daß der Blutdruckanstieg nicht registriert wurde.

Lediglich bei einem Tier wurde nach dem schnellen Abfall nach kurzer Zeit der „Ruhewert wieder erreicht.

Bei 4 von 37 Tieren beeinflußte Ketanserin den Blutdruck nicht.

Wirksam waren bereits 80 - 100 µg Ketanserin/kg.

Wie Tabelle 1 und Abbildung 10 zeigen, sank der Blutdruck mit steigender Dosis solange, bis ein bestimmtes Niveau erreicht war. Weitere Injektionen senkten den Blutdruck nicht stärker.
Selbst bei hoher Dosierung war es nicht möglich, den Blutdruck unter 55 mm Hg zu senken.
Die maximale Dosis war also schon bei einer Gesamtdosis von 0,5 mg Ketanserin/kg erreicht, und supramaximale Dosen bewirkten keinen weiteren Abfall.
Eine strenge Dosis-Wirkungs-Beziehung, bei der es möglich sein muß, den Blutdruck bis auf Null-Niveau zu senken, scheint also nicht zu bestehen.

Dies gilt sowohl für den ersten als auch für den zweiten Abfall.

Bezüglich des Blutdruckanstieges konnte keine Dosisabhängigkeit festgestellt werden.

Tab. 1 - Blutdruckwirkungen unter Ketanserin bei intravenöser Applikation.
Kumulative Dosen.

Dosen in mg/kg		Ruhewert[a]		1. Abfall[b]		Anstieg[c]	2. Abfall[d]	
0,1	$\bar{x}$:	97		88		94	88	
	SE:	2,8		2,8		1,5	2,5	
	p:		$<0,01$		$<0,05$			$<0,01$
0,2	$\bar{x}$:	94		73		88	73	
	SE:	2,3		3,9		2,9	8,9	
	p:		$<0,01$		$<0,05$			$<0,05$
0,3	$\bar{x}$:	85		70		75	68	
	SE:	5,3		5,8		5,0	5,2	
	p:		$<0,01$		$<0,05$			$<0,001$
0,4	$\bar{x}$:	70		59		63	59	
	SE:	6,0		4,0		5,2	5,1	
	p:		$<0,01$		$<0,05$			$<0,01$
0,5	$\bar{x}$:	72		56		67	56	
	SE:	10		10		10	5,8	
	p:		$<0,01$		$<0,01$			$<0,05$
0,9	$\bar{x}$:	74		55		65	56	
	SE:	6,0		5,7		5,3	3,7	
	p:		$<0,001$		$<0,01$			$<0,001$
1,8	$\bar{x}$:	72		62		66	54	
	SE:	3,4		5,2		3,7	3,7	
	p:		n. s.		n. s.			$<0,05$

Angaben in % bezogen auf Versuchsausgangswert (V-AW).
Mittlerer V-AW: 98 mm Hg.
23 Tiere.
Gepaarter T-Test: Gepaart wurde a mit b; b mit c und a mit d.

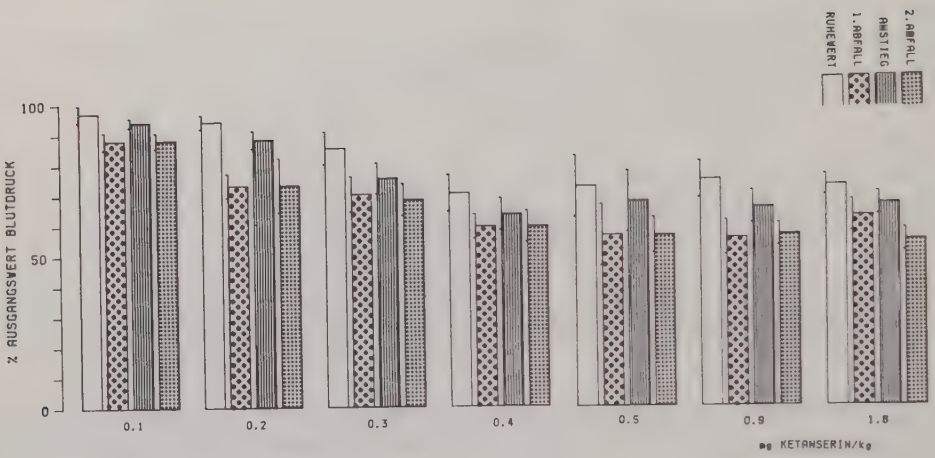


Abb. 10 Blutdruckwirkungen unter Ketanserin bei i.v.

Bemerkenswert ist, daß die langanhaltende blutdrucksenkende Wirkung umso größer ist, je höher der aktuelle Blutdruckausgangswert (Ruhewert) ist, wie Abbildung 11 zeigt. Außerdem ist der Abbildung zu entnehmen, daß die maximale Wirkung bei 0,5 mg Ketanserin/kg erreicht war und eine weitere Erhöhung der Dosis keinen Einfluß mehr hatte. Die blutdrucksenkende Wirkung bei 0,5 mg Ketanserin/kg unterscheidet sich nur unwesentlich von jener bei 1,0 mg Ketanserin/kg (=supramaximale Dosis).
Entscheidend ist aber die Höhe des Ruhewertes.

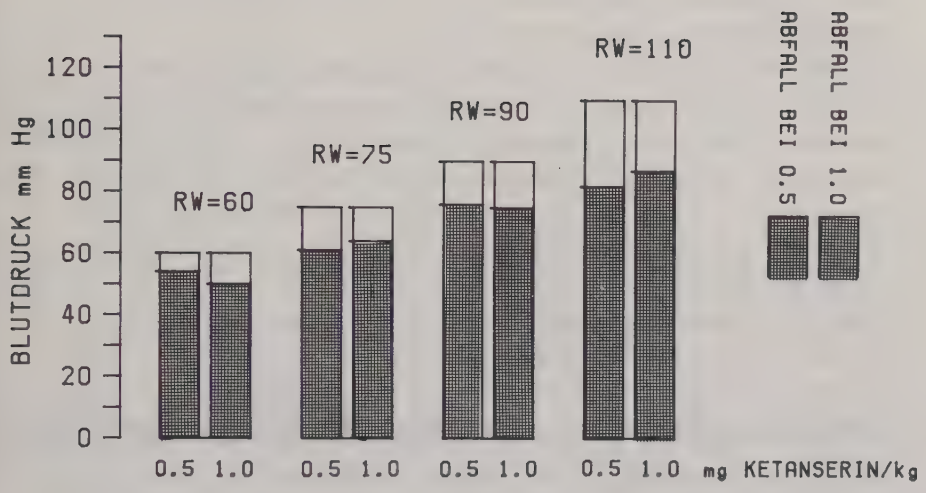


Abb. 11 Langanhaltende blutdrucksenkende Wirkung unter Ketanserin (i.v.) bei verschiedenen Ruhewerten (RW).

1.1.1. Blutdruckwirkungen durch intravenös verabreichtes Ketanserin bei gleichzeitiger Perfusion von Aa. car. communes und A. vertebralis.

Bei 7 Tieren wurden sowohl die Aa. car. communes als auch die A. vertebralis, also das gesamte Kopf-/Hirn-Gebiet, strömungskonstant perfundiert.
Damit sollte festgestellt werden, an welchem der Kreislaufabschnitte Ketanserin den Blutdruck senkt. Eine lokale Wirkung im Verteilungsgebiet der Karotiden und der A. vertebralis kann erst nach Ablauf der Fließzeit, also der Zeit, die das Pharmakon auf dem Umweg über die Pumpe bis in das jeweilige Verteilungsgebiet benötigt,

einsetzen.

Bei allen Tieren sank der Blutdruck, bei intravenöser Applikation von Ketanserin schnell und langanhaltend. Ein Zwischenanstieg konnte nur noch bei einem Tier beobachtet werden (nach 32 sec.).
Es zeigte sich also, daß auch bei diesen Tieren der erste Abfall bereits nach 14 - 20 sec. eintrat. Die Fließzeit betrug im Falle der Karotis-Perfusion 17 - 30 sec., im Falle der Vertebralis-Perfusion 40 - 60 sec.; Ketanserin konnte also nach 14 - 20 sec. weder das Verteilungsgebiet der Aa. car. communes noch das der A. vertebralis erreicht haben.
Folglich findet der erste schnell einsetzende Abfall nicht im Hals-Kopf-Gebiet statt.

1.1.2. Beeinflussung der Blutdruckwirkungen durch Lokalanästhesie

Um die Reflextätigkeit am Glomus caroticum und Sinus caroticus auszuschalten, setzten wir eine Lokalanästhesie im Karotis-Sinus-Bereich.

Verglichen wurden Tiere, bei denen der Karotis-Sinus nicht betäubt wurde (sog. Kontrollgruppe), mit Tieren, bei denen in diesem Bereich eine Lokalanästhesie gesetzt wurde.

Ketanserin wurde in zwei Dosierungen angewandt: Bei 0,3 und 0,6 mg Ketanserin/kg KG (i.v.).

Zunächst wurde festgestellt, ob die Lokalanästhesie selbst den Blutdruck in Ruhe beeinflußte, aber weder Blutdruck, Pulsfrequenz, Perfusionsdruck noch Atmung wurden beeinträchtigt.

Wenn die Lokalanästhesie keinen Einfluß auf die Blutdruck-Reaktionen hat, so müssen sich bei beiden Tiergruppen die Reaktionen gleichen. Dies war aber nicht der Fall.

Wie man aus Tabelle 2 und Abbildung 12 entnehmen kann, zeigen beide Tiergruppen vor Lokalanästhesie bei 0,3 mg vergleichbare Wirkungen. Nach Lokalanästhesie hingegen unterscheiden sich die Wirkungen bei den beiden Tiergruppen deutlich. Während bei der Kontrollgruppe der

Tab. 2 - Blutdruckwirkungen unter Ketanserin bei intravenöser Applikation.
Mit und ohne betäubten Karotis-Sinus.
Kumulative Dosen.

Dosen in mg/kg		Ruhewert		1. Abfall		Anstieg	2. Abfall	
KONTROLLGRUPPE								
0,3	$\bar{x}$:	82		64		72	65	
	SE:	6,6		4,1		4,6	3,2	
	p:		<0,01		<0,01			<0,01
0,6	$\bar{x}$:	72		54		63	56	
	SE:	4,8		2,2		0,8	2,8	
	p:		<0,05		<0,01			<0,01
TIERE MIT BETÄUBTEM KAROTIS-SINUS								
0,3	$\bar{x}$:	84		68		73	67	
	SE:	5,2		4,2		2,8	3,5	
	p:		<0,01		<0,05			<0,05
0,6	$\bar{x}$:	77		69		70	69	
	SE:	10		8,1		8,2	7,8	
	p:		n.s.		n.s.			n.s.

Angaben in % bezogen auf V-AW. Gepaarter T-Test
Mittlerer V-AW: 116 mg Hg.
5 Tiere.

Blutdruck signifikant sank, wieder anstieg und abermals abfiel, wenn 0,6 mg Ketanserin verabreicht wurde, waren nach Lokalanästhesie beide Blutdruckabfälle zwar etwas abgeschwächt, aber doch noch vorhanden; der Anstieg hingegen völlig unterdrückt.

Dies ist ein erster Hinweis, daß Ketanserin möglicherweise am Karotis-Sinus angreift und der Blutdruckanstieg dort stattfindet.

Die blutdrucksenkende Wirkung scheint jedoch durch andere Mechanismen ausgelöst zu werden, da die Lokalanästhesie weder

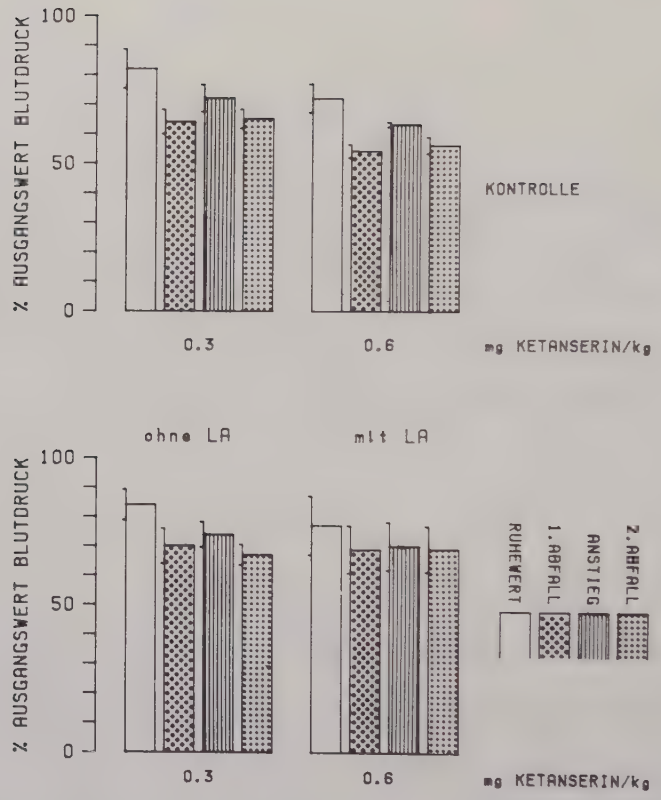


Abb. 12 Blutdruckwirkungen unter Ketanserin bei i.v.; vor und nach Lokalanästhesie.

den ersten noch den zweiten Abfall vollkommen ausschalten konnte.

1.1.3. Der Einfluß von Lokalanästhesie und zusätlicher Vagotomie auf die Blutdruckwirkungen

Bei der Lokalanästhesie war nur der Blutdruckanstieg völlig gehemmt; die beiden Blutdruckabfälle jedoch noch erhalten.

Wurde, um die Afferenzen der Mechanorezeptoren am Aortenbogen auszuschalten, bei denselben Tieren zusätzlich noch eine Vagotomie durchgeführt, so zeigte sich, daß nun sowohl der 1. Abfall als auch der 2. Abfall signifikant gehemmt wurden.
Tabelle 3 und Abbildung 13 verdeutlichen dies.

Tab. 3 - Blutdruckwirkungen unter Ketanserin bei intravenöser Applikation.
Ohne und mit Lokalanästhesie + Vagotomie.

Dosen in mg/kg		Ruhewert	1. Abfall	Anstieg	2. Abfall
KONTROLLGRUPPE					
0,3	$\bar{x}$:	82	64	72	65
	SE:	6,6	4,1	4,6	3,2
	p:		<0,01	<0,01	<0,05
1,0	$\bar{x}$:	71	54	62	54
	SE:	6,5	7,8	6,1	4,1
	p:		<0,01	<0,05	<0,01
TIERE MIT LOKALANÄSTHESIE + VAGOTOMIE					
0,3	$\bar{x}$:	84	68	73	67
	SE:	5,2	4,2	2,8	3,5
	p:		<0,01	<0,05	<0,05
1,0	$\bar{x}$:	80	78	79	75
	SE:	9,5	9,2	9,3	9,8
	p:		n.s.	n.s.	n.s.

Angaben in % bezogen auf V-AW.
Mittlerer V-AW: 116 mm Hg.
4 Tiere.
Gepaarter T-Test

Es ist also anzunehmen, daß die Nerven, die bei der Vagotomie durchtrennt wurden (Truncus vagosympathicus und N. depressor) bei der Blutdrucksenkung eine entscheidende Rolle spielen.

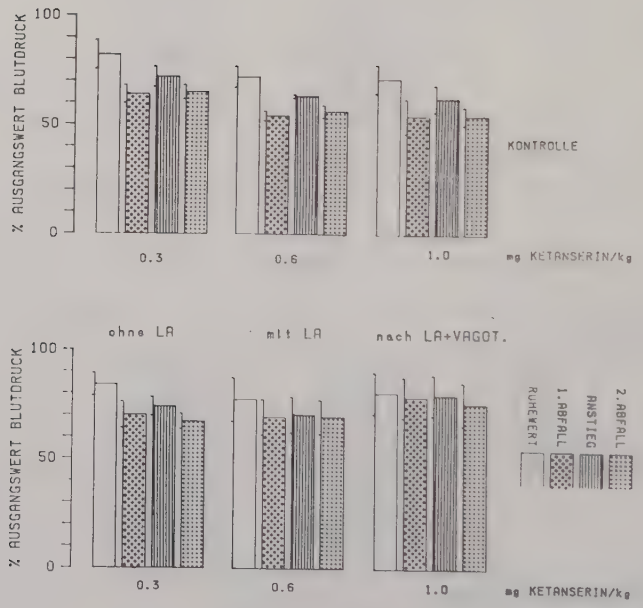


Abb. 13 Blutdruckwirkungen unter Ketanserin bei i.v.; vor und nach Lokalanästhesie + Vagotomie.

1.2. Perfusionsdruck in den Karotiden (27 Tiere)

Wie schon beschrieben, senkte Ketanserin auch den Perfusionsdruck in den Karotiden, dilatierte also die Arteriolen des Kopfes.

Der Perfusionsdruck sank bei 16 von 27 Tieren nach 8 - 30 sec. und hielt unvermindert an, und zwar ebenso lange, wie der Blutdruck erniedrigt blieb.

Lediglich bei 3 von 27 Tieren blieb dieser langanhaltende Effekt aus.

Bei 8 Tieren beeinflußte Ketanserin den Perfusionsdruck in den Karotiden nicht. Bei diesen Tieren senkte es auch nicht den Blutdruck.

Genau wie der Blutdruck konnte auch der Perfusionsdruck nur auf ein bestimmtes Niveau gesenkt werden (56 mm Hg).

Diese Schwelle war mit 0,7 mg Ketanserin/kg erreicht und mit höheren Dosen nicht weiter zu beeinflussen, wie Abbildung 14 und Tabelle 4 zeigt.

Tab. 4 - Perfusionsdruck-Abfall in den Karotiden unter Ketanserin bei intravenöser Applikation. Kumulative Dosen.

Dosen in mg/kg		0,2	0,4	0,7	0,9	1,3
Ruhewert	$\bar{x}$:	91	71	76	68	78
	SE:	7,7	6,6	10	6,5	7,9
Abfall	$\bar{x}$:	72	61	56	61	62
	SE:	7,9	6,3	8,0	9,5	9,2
	p:	$<0,05$	$<0,001$	$<0,001$	n.s.	n.s.

Angaben in % bezogen auf V-AW.
Mittlerer V-AW: 70 mm Hg.
14 Tiere.
Gepaarter T-Test

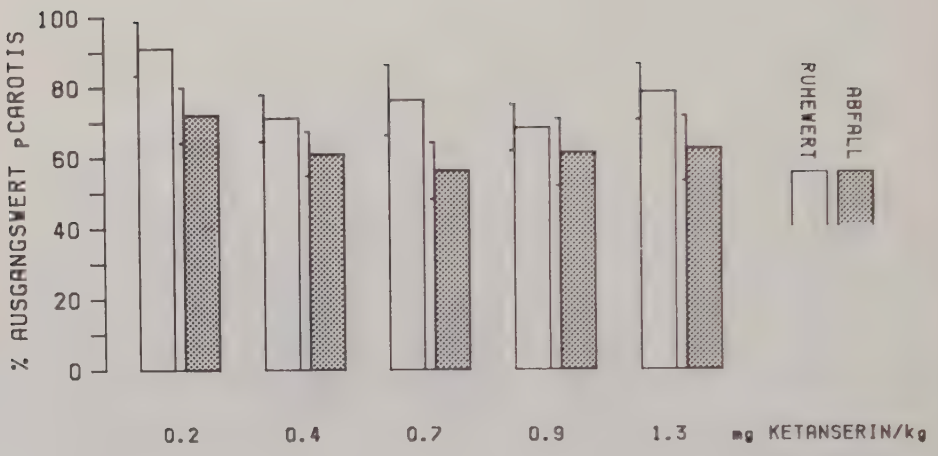


Abb. 14 Perfusionsdruck in den Karotiden unter Ketanserin bei i.v.;
kumulative Dosen.

Auch hier besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung nur solange, bis ein bestimmtes Niveau erreicht wird.

Diese dilatierende Wirkung im Versorgungsgebiet der Karotiden ließ sich weder mit Lokalanästhesie noch mit Vagotomie aufheben.

1.3. Atmung

Bei 23 von 36 Tieren beeinflußte Ketanserin die Atmung nicht. Bei den übrigen 13 Tieren verstärkte es die Atmung.

Der Effekt setzte 8 - 32 sec. nach Ketanseringabe ein, dauerte 30 - 60 sec. und klang dann wieder ab.

Lokalanästhesie im Bereich des Karotis-Sinus hob die Atemwirkung auf. Eine zusätzlich durchgeführte Vagotomie änderte nichts an diesem Ergebnis.

1.4. Pulsfrequenz (28 Tiere)

Ketanserin beeinflußte bei 22 von 28 Tieren die Pulsfrequenz nicht. Bei den übrigen 6 Tieren löste es eine Bradykardie aus.

Zusammenfassung

Wie die Versuche zeigten, beeinflußte Ketanserin den Blutdruck triphasisch.
Nach einem schnell einsetzenden Abfall folgte ein deutlicher Wiederanstieg, der jedoch den Ruhewert nicht erreichte und anschließend ein 2. Abfall, der wenigstens 1/2 Stunde anhielt.

Parallel zum ersten Blutdruckabfall senkte Ketanserin außerdem den Perfusionsdruck in den Karotiden, dilatierte also die Arteriolen des Kopfes.

Parallel zum Blutdruckanstieg erfolgte eine Hyperpnoe.

Bei einigen Tieren gingen die beiden blutdrucksenkenden Effekte ineinander über. Ein Zwischenanstieg des Blutdruckes war nicht mehr zu sehen.

Blutdruck und Perfusionsdruck konnten mit steigenden Dosen bis auf ein bestimmtes Niveau gesenkt werden. Selbst bei hoher Dosierung war es jedoch nicht möglich, den Blutdruck unter 55 mm Hg, den Perfusionsdruck unter 56 mm Hg zu senken. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht also nur, bis ein bestimmtes Niveau erreicht ist.

Bei Perfusion der A. vertebralis begann der Blutdruck ebenfalls nach kurzer Zeit zu sinken.

Der Blutdruckanstieg konnte durch Lokalanästhesie aufgehoben werden. Eine zusätzlich durchgeführte Vagotomie hemmte die beiden Blutdruckabfälle.

Die dilatierende Wirkung im Verteilungsgebiet der Karoti-

den ließ sich mittels Lokalanästhesie und Vagotomie nicht aufheben.

Bei der Mehrzahl der Tiere beeinflußte Ketanserin die Atmung nicht. Bei den übrigen Tieren verstärkte es die Atmung. Lokalanästhesie im Karotis-Sinus-Bereich und eine zusätzlich durchgeführte Vagotomie hob die Atemwirkung auf.

Bei einigen Tieren löste Ketanserin eine Bradykardie aus.

2.) Wirkungen des Ketanserins bei Gabe in die Aa. car. communes

Ketanserin wurde injiziert: 40 - 250 µg/kg x 10 sec.

Zur Kontrolle verabreichtes Lösungsmittel bewirkte keine Reaktion. Man kann also davon ausgehen, daß die Wirkungen von keinem Verdünnungseffekt (Felix, 1964) überlagert waren.

Abbildung 15 zeigt die Originalregistrierung einer Wirkung, wie sie bei der Mehrzahl der Tiere auftrat.

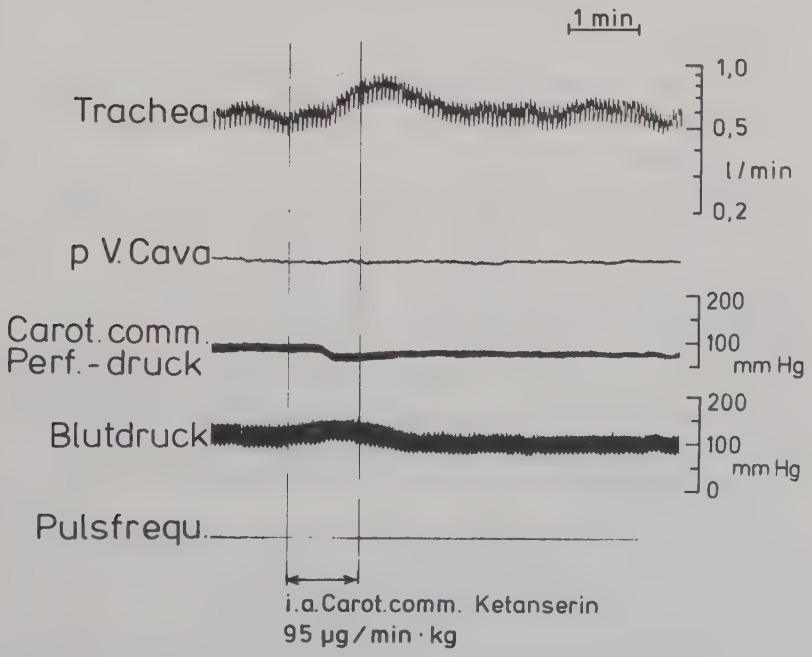


Abb. 15 Wirkung des Ketanserins nach Infusion in die Aa. car. communes.

Wie die Abbildung zeigt, beeinflußte Ketanserin den Blutdruck biphasisch:
Nach einem kurzfristigen Anstieg sank der Blutdruck unter den Ruhewert und blieb vermindert.

Ketanserin beeinflußte aber nicht nur den Blutdruck, es senkte außerdem den Perfusionsdruck in den Karotiden und verstärkte die Atmung (i. Trachea).
Die Pulsfrequenz blieb unbeeinflußt.

2.1. Blutdruck (25 Tiere)

Bei 16 von 25 Tieren stieg der Blutdruck sofort nach Ablauf der Fließzeit, sank dann unter den Ruhewert und blieb vermindert.
Der erste, schnell einsetzende Blutdruckabfall, wie wir ihn bei intravenöser Applikation beobachteten, fehlte also.

9 von 25 Tieren zeigten lediglich einen langanhaltenden Blutdruckabfall, der etwa 30 sec. post applicationem einsetzte.

Wie Tabelle 5 und Abbildung 16 zeigen, stieg der Blutdruck signifikant bis zu einer Gesamtdosis von 0,9 mg Ket./kg.

Wirksam waren bereits 40 µg. Eine Dosis also, die systemisch verabreicht, unwirksam war.

2.1.1. Beeinflussung der Blutdruckwirkungen durch Lokalanästhesie

Um die Reflextätigkeit am Karotis-Sinus und Glomus caroticum auszuschalten, betäubten wir diesen Bereich mittels Xylocain.

Verglichen wurden Tiere mit nicht betäubtem Karotis-Sinus (Kontrollgruppe) mit Tieren, bei denen in diesem Bereich eine Lokalanästhesie gesetzt wurde.

Wirkungen bei 0,1 und 0,5 mg Ketanserin/ kg wurden einander gegenüber gestellt.

Die Lokalanästhesie selbst beeinflußte, wie erwähnt, den Kreislauf in Ruhe nicht.

Tab. 5 - Blutdruckwirkungen unter Ketanserin bei intrakarotidealer Applikation. Kumulative Dosen.

Dosen in mg/kg		Ruhewert	Anstieg	Abfall
0,1	$\bar{x}$:	88	93	75
	SE:	6,1	5,8	4,6
	p:		$<0,01$	$<0,0001$
0,3	$\bar{x}$:	79	86	65
	SE:	7,5	9,7	8,0
	p:		$<0,05$	$<0,01$
0,6	$\bar{x}$:	71	77	62
	SE:	7,0	8,9	6,4
	p:		$<0,05$	n.s.
0,9	$\bar{x}$:	66	79	58
	SE:	4,5	10	4,6
	p:		$<0,05$	n.s.
1,4	$\bar{x}$:	62	81	56
	SE:	1,5	11	4,0
	p:		n.s.	n.s.

Angaben in % bezogen auf V-AW.
Mittlerer V-AW: 107 mm Hg.
14 Tiere.
Gepaarter T-Test; gepaart wurde jeweils mit dem Ruhewert.

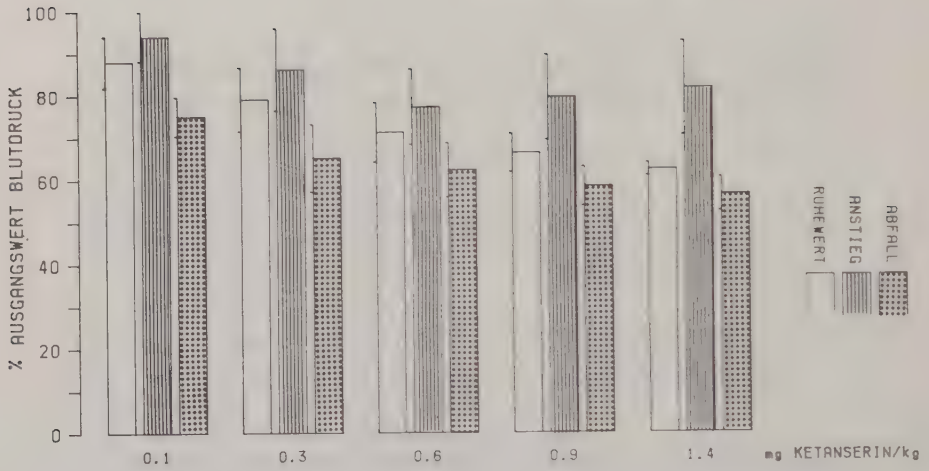


Abb. 16 Blutdruckwirkungen unter Ketanserin bei i.car.; kumulative Dosen.

Bei beiden Tiergruppen müssen sich die Blutdruck-Wirkungen vor und nach Lokalanästhesie gleichen, wenn diese die Reaktionen nicht beeinflußt hat.

Wie Tabelle 6 und Abbildung 17 verdeutlichen, zeigen beide Tiergruppen vor Lokalanästhesie bei 0,1 mg Ketanserin vergleichbare Wirkungen.

Nach Lokalanästhesie hingegen unterscheiden sich die Wirkungen bei den beiden Tiergruppen.

Während bei der Kontrollgruppe der Blutdruck signifikant anstieg, wenn 0,5 mg Ketanserin verabfolgt wurde, war dies nach Lokalanästhesie nicht mehr der Fall. Der Blutdruckanstieg war deutlich gehemmt, der Blutdruckabfall dagegen konnte nicht beeinflußt werden.

Tab. 6 - Blutdruckwirkungen unter Ketanserin, vor und nach Lokalanästhesie.

Dosen in mg/kg		Ruhewert	Anstieg	Abfall
KONTROLLGRUPPE				
0,1	$\bar{x}$:	89	93	76
	SE:	6,9	8,8	5,3
	p:		n.s.	$< 0,05$
0,5	$\bar{x}$:	75	83	65
	SE:	7,1	8,3	7,6
	p:		$< 0,05$	n.s.
TIERE MIT BETÄUBTEM KAROTIS-SINUS				
0,1	$\bar{x}$:	83	91	68
	SE:	9,5	11,8	8,2
	p:		n.s.	n.s.
0,5	$\bar{x}$:	73	75	64
	SE:	10	12	9,2
	p:		n.s.	n.s.

Angaben in % bezogen auf V-AW. Gepaarter T-Test
Mittlerer V-AW: 119 mm Hg.
4 Tiere.

Genau wie der Blutdruckanstieg bei intravenöser Applikation, ließ sich also auch jener bei intrakarotidealer Applikation mittels Lokalanästhesie hemmen.

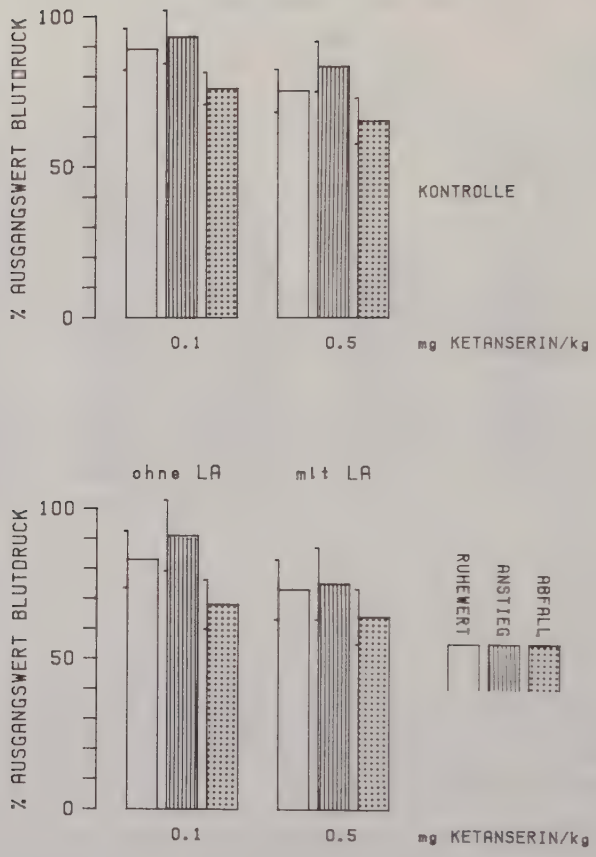


Abb. 17 Blutdruckwirkungen unter Ketanserin bei i.car., vor und nach Lokalanästhesie.

Man kann also davon ausgehen, daß Ketanserin an den Baro- oder/und Chemorezeptoren des Karotis-Sinus bzw. Glomus caroticum angreift und der Blutdruckanstieg dort ausgelöst wird.

Außerdem ist anzunehmen, daß der bei intravenösen Gaben beobachtete Blutdruckanstieg jenem bei intrakarotidealen Gaben entspricht und somit der gleiche Wirkort vorliegt.

Der Blutdruckabfall blieb von der Lokalanästhesie unbeeinflußt. Er wird also mit Sicherheit an einem anderen Wirkort ausgelöst.

2.1.2. Beeinflussung der Blutdruck-Wirkungen durch Umgehen des Karotis-Sinus

Eine weitere Möglichkeit, um herauszufinden, ob Ketanserin am Karotis-Sinus angreift, bestand darin, den Karotis-Sinus zu umgehen, d.h. Ketanserin wurde einmal unterhalb und einmal oberhalb des Karotis-Sinus verabreicht und die Wirkungen miteinander verglichen.

Wenn das Umgehen des Karotis-Sinus keinen Einfluß auf die Blutdruckeffekte hat, so müssen sich die Reaktionen vor und nach Umgehen des Karotis-Sinus gleichen. Dies war jedoch nicht der Fall, wie Tabelle 7 und Abbildung 18 zeigen.

Der Blutdruck stieg signifikant, wenn Ketanserin stromaufwärts des Karotis-Sinus appliziert wurde. Wurde dagegen stromabwärts des Karotis-Sinus infundiert, so war der Blutdruckanstieg stark abgeschwächt.

Ein weiterer Beweis, daß Ketanserin den Blutdruckanstieg im Karotis-Sinus-Bereich auslöst.

Der langanhaltende blutdrucksenkende Effekt blieb erhalten, unabhängig davon, ob Ketanserin unter- oder oberhalb des Karotis-Sinus verabreicht worden war.

Tab. 7 - Blutdruckwirkungen unter Ketanserin bei intrakarotidealer Gabe, vor und nach Umgehen des Karotis-Sinus.

Dosen in mg/kg		Ruhewert	Anstieg	Abfall
KONTROLLGRUPPE				
0,3	$\bar{x}$:	81	90	64
	SE:	7,3	8,2	7,6
	p:		$<0,01$	$<0,001$
1,3	$\bar{x}$:	58	70	54
	SE:	9,2	8,8	10,4
	p:		$<0,05$	n.s.
TIERE, BEI DENEN DER KAROTIS-SINUS UMGANGEN WURDE				
0,3	$\bar{x}$:	85	95	68
	SE:	2,4	3,7	5,8
	p:		$< 0,01$	$<0,01$
1,3	$\bar{x}$:	58	63	55
	SE:	8,0	10	8,7
	p:		n.s.	n.s.

Angaben in % bezogen auf V-AW.
Mittlerer AW: 113 mm Hg.
5 Tiere.
Gepaarter T-Test

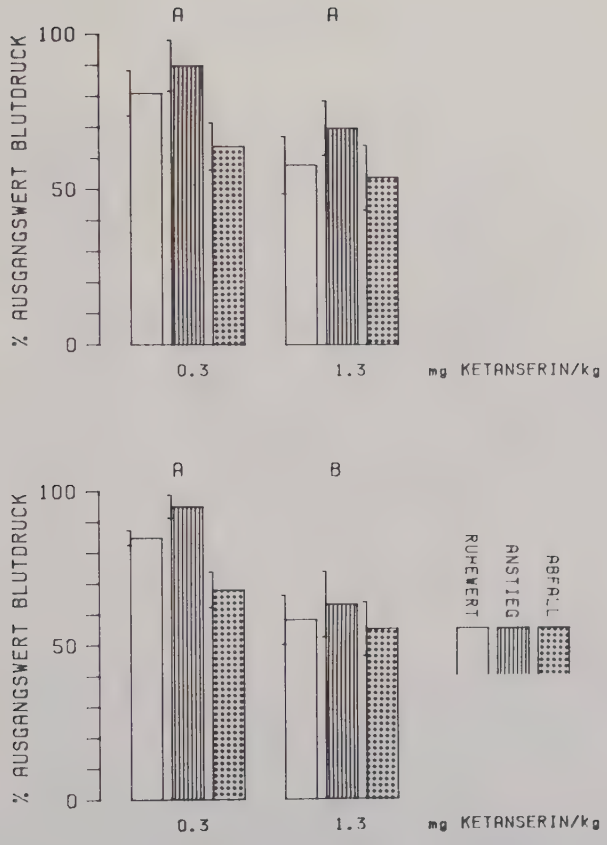


Abb. 18 Blutdruckwirkungen unter Ketanserin bei i. car., vor (A) und nach (B) Umgehen des Karotis-Sinus.

2.2. Perfusionsdruck in den Karotiden (30 Tiere)

Der Perfusionsdruck sank bei 19 von 30 Tieren 0 - 20 sec. nach Ablauf der Fließzeit und blieb lange vermindert.

Bei 3 Tieren sank der Perfusionsdruck nur für kurze Zeit.

Bei den übrigen 8 Tieren beeinflußte Ketanserin den Perfusionsdruck in den Karotiden nicht.

Wie Tabelle 8 und Abbildung 19 zeigen sank der Perfusionsdruck signifikant, aber wiederum nur bis auf eine bestimmtes Niveau (57 mm Hg). Diese Schwelle war mit 0,6 mg Ketanserin/kg erreicht.

Die dilatierende Wirkung im Verteilungsgebiet der Karotiden ließ sich durch Lokalanästhesie nicht aufheben und blieb auch gleich, unabhängig davon, ob unterhalb oder oberhalb des Karotis-Sinus appliziert wurde.

Tab. 8 - Perfusionsdruckabfall in den Karotiden bei intrakarotidealer Applikation; kumulative Dosen.

Dosen in mg/kg		Ruhewert	Abfall
0,1	$\bar{x}$:	83	68
	SE:	10	8,0
	p:		$<0,05$
0,3	$\bar{x}$:	83	65
	SE:	9,1	8,0
	p:		$<0,01$
0,6	$\bar{x}$:	67	58
	SE:	2,0	2,5
	p:		$<0,01$
1,0	$\bar{x}$:	65	57
	SE:	9,5	10
	p:		$<0,001$

Angaben in % bezogen auf V-AW.
Mittlerer V-AW: 73 mm Hg.
10 Tiere.
Gepaarter T-Test

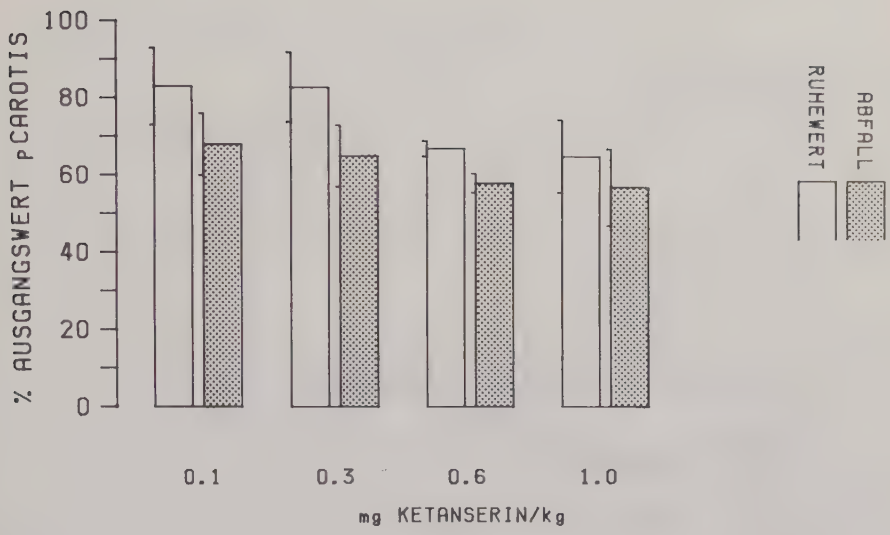


Abb. 19 Perfusionsdruck in den Karotiden bei i. car.; kumulative Dosen.

2.3. Atmung (41 Tiere)

Bei 21 von 41 Tieren beeinflußte Ketanserin die Atmung nicht.

Bei den restlichen 20 Tieren verstärkte Ketanserin die Atmung (Hyperpnoe). Die Wirkung setzte 0 - 24 sec. nach Ablauf der Fließzeit ein und hielt 1 - 1 1/2 min. an.

Bei Tieren, bei denen das Karotis-Sinus-Gebiet betäubt war, oder bei denen stromabwärts des Sinus caroticus appliziert wurde, zeigte sich keine Atemwirkung mehr.

2.4. Pulsfrequenz

Ketanserin beeinflußte bei 19 von 24 Tieren die Pulsfrequenz nicht.
In 5 Versuchen löste es eine Bradykardie aus.

Zusammenfassung

Ketanserin beeinflußte den Blutdruck biphasisch: Nach einem kurzfristigen Anstieg sank der Blutdruck unter den Ruhewert und blieb vermindert. Ketanserin senkte außerdem den Perfusionsdruck in den Karotiden und verstärkte die Atmung. Die Pulsfrequenz sank bei 5 Tieren, blieb ansonsten unbeeinflußt.

Der schnell einsetzende Blutdruckabfall, wie wir ihn bei intravenöser Applikation beobachteten, fehlte.

Wirksam waren bereits 40µg, eine Dosis, die systemisch gegeben, unwirksam war.

Der Blutdruckanstieg war nach Lokalanästhesie deutlich gehemmt, der Blutdruckabfall hingegen unbeeinflußt.

Der Blutdruckanstieg war ebenfalls stark abgeschwächt, wenn Ketanserin oberhalb des Karotis-Sinus verabfolgt wurde.

Der langanhaltende Blutdruckabfall blieb erhalten, unabhängig davon, ob Ketanserin unter- oder oberhalb des Karotis-Sinus verabreicht worden war.

Der Perfusionsdruck in den Karotiden sank signifikant, aber nur bis auf ein bestimmtes Niveau.

Diese dilatierende Wirkung im Verteilungsgebiet der Karotiden ließ sich durch Lokalanästhesie nicht aufheben und blieb auch gleich, unabhängig davon, ob unterhalb oder oberhalb des Karotis-Sinus appliziert wurde.

Durch Lokalanästhesie im Karotis-Sinus-Bereich und Umgehen des Karotis-Sinus konnte die Hyperpnoe hingegen aufgehoben werden.

3.) Wirkungen des Ketanserins bei Gabe in die A. vertebralis

(11 Tiere)

Ketanserin wurde infundiert: 46,4 µg/kg x min. - 72,3 µg/kg x min., eine Minute lang.

Abbildung 20 zeigt die Originalregistrierung eines typischen Versuches.

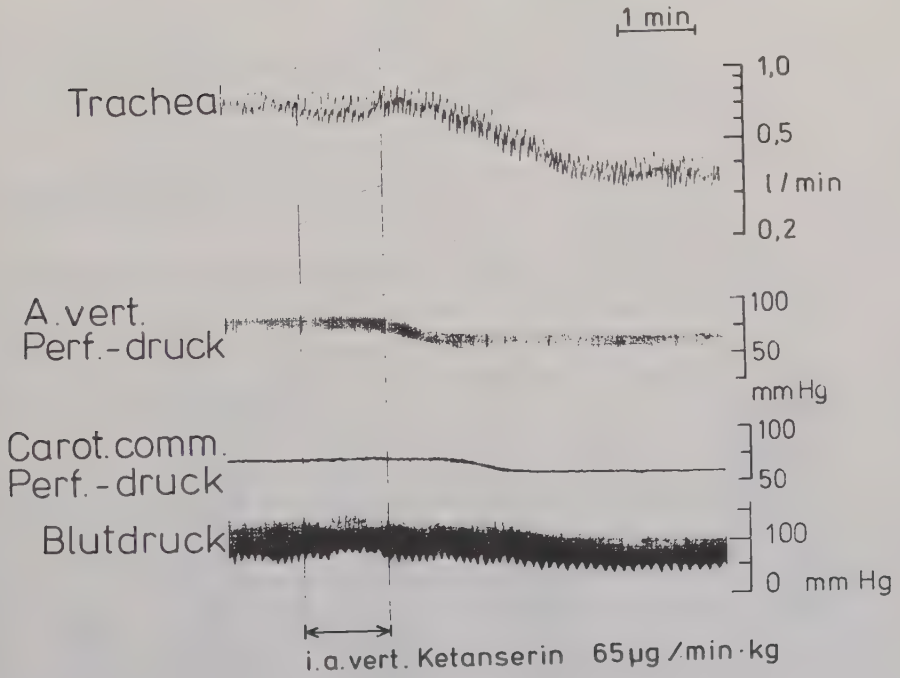


Abb. 20 Wirkung des Ketanserins nach Infusion in die A. vertebralis.

Wie die Abbildung zeigt, senkte Ketanserin den Blutdruck, den Perfusionsdruck in den Karotiden, sowie in der A. vertebralis und löste eine Hypopnoe aus.

3.1. Blutdruck

Der Blutdruck sank bei 7 von 11 Tieren sofort nach Ablauf der Fließzeit und blieb lange vermindert (20-30 min.).

Bei 2 Tieren trat diese Reaktion erst 6 - 10 sec. nach Ablauf der Fließzeit ein.

Bei 2 Tieren beeinflußte Ketanserin den Blutdruck nicht.

Wirksam waren bereits 16 ug/kg.

Tabelle 9 und Abbildung 21 zeigen die signifikante blutdrucksenkende Wirkung bei verschiedenen Dosen. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung scheint aber auch hier nicht zu bestehen.

Mit Sicherheit wird der Blutdruckabfall jedoch im Stammhirn ausgelöst.

3.2. Perfusionsdruck in der A. vertebralis und in den Karotiden

Bei der Mehrzahl der Tiere, nämlich bei 7 von 11, sank parallel zum Blutdruck auch der Perfusionsdruck in der A. vertebralis. Der Effekt trat sofort nach Ablauf der Fließzeit ein und hielt unvermindert an.

Ketanserin senkte aber ebenso signifikant auch den Perfusionsdruck in den Aa. car. communes. Der Effekt setzte 0 - 10 sec. nach Abzug der Vertebralis-Fließzeit ein und hielt ebenfalls unvermindert an.

Ketanserin dilatierte also nicht nur die Arteriolen im Verteilungsgebiet der A. vertebralis, d.h. im Stammhirn, sondern auch jene im Verteilungsgebiet der Aa. car. communes.

Tabellen 10 und 11 sowie Abbildungen 22 und 23 veranschaulichen diese Ergebnisse.

Tab. 9 - Blutdrucksenkung unter Ketanserin bei Applikation in die A. vertebralis; kumulative Dosen.

Dosen in mg/kg		Ruhewert	Abfall
0,05	$\bar{x}$:	98	85
	SE:	1,1	6,0
	p:		$<0,01$
0,2	$\bar{x}$:	87	56
	SE:	6,8	5,0
	p:		$<0,001$
0,5	$\bar{x}$:	63	49
	SE:	3,6	0,8
	p:		$<0,05$

Angaben in % bezogen auf V-AW.
Mittlerer V-AW: 92 mm Hg.
8 Tiere.

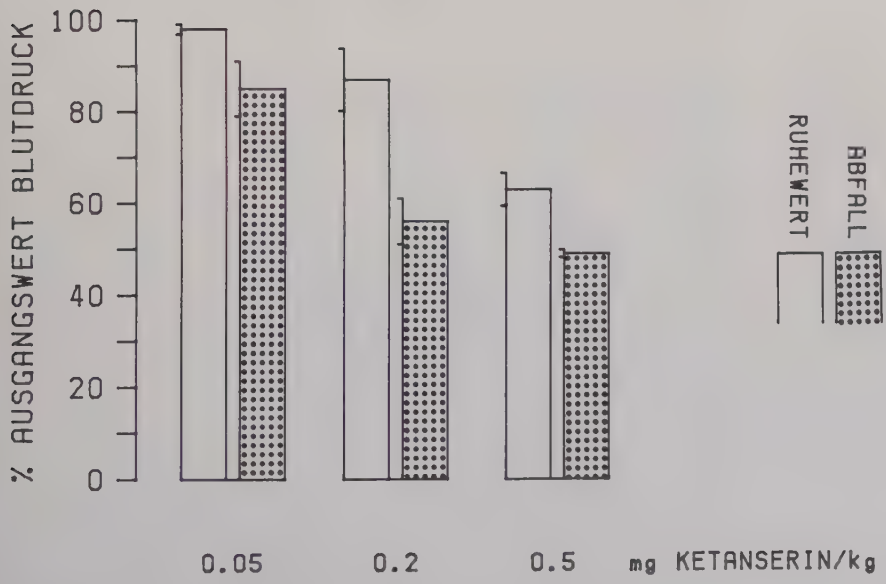


Abb. 21 Blutdrucksenkung unter Ketanserin bei i. vert.; kumulative Dosen.

Tab. 10 - Perfusionsdruckabfall in den Karotiden bei Applikation in die A. vertebralis; kumulative Dosen.

Dosen in mg/kg		Ruhewert	Abfall
0,01	$\bar{x}$:	100	57
	SD:	0	4,6
	p:		<0,001
0,05	$\bar{x}$:	92	82
	SE:	4,0	2,4
	p:		<0,05
0,1	$\bar{x}$:	88	74
	SE:	5,6	3,4
	p:		<0,05
0,3	$\bar{x}$:	88	70
	SE:	3,9	6,0
	p:		<0,05

Angaben in % bezogen auf V-AW.
Mittlerer V-AW: 50 mm Hg.
8 Tiere.
Gepaarter T-Test

Tab. 11 - Perfusionsdruckabfall in der A. vertebralis bei Gabe in die A. vertebralis; kumulative Dosen.

Dosen in mg/kg		Ruhewert	Abfall
0,01	$\bar{x}$:	95	84
	SE:	4,6	4,1
	p:		<0,05
0,02	$\bar{x}$:	98	95
	SE:	0,9	0,6
	p:		<0,05
0,05	$\bar{x}$:	100	90
	SE:	0	3,1
	p:		<0,05
0.3	$\bar{x}$:	89	86
	SE:	6,8	6,7
	p:		n.s.

Angaben in % bezogen auf V-AW.
Mittlerer V-AW: 115 mm Hg.
8 Tiere.
Gepaarter T-Test

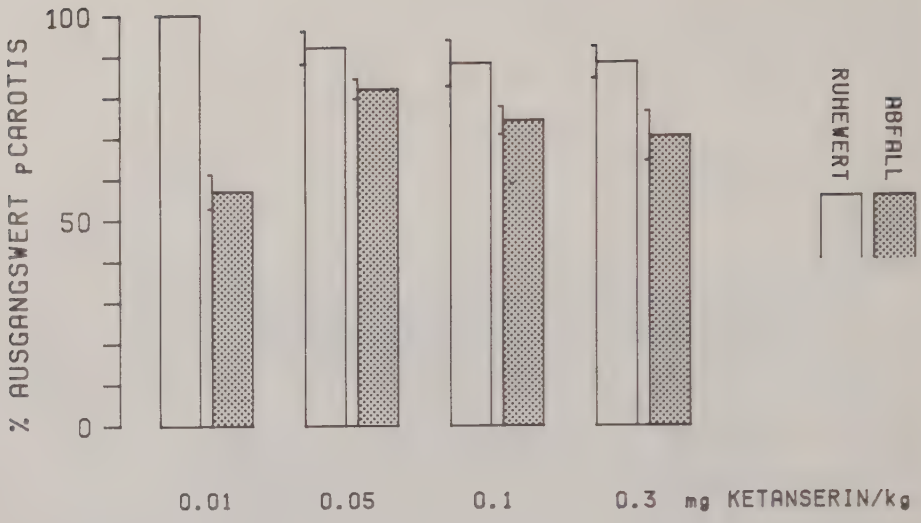


Abb. 22 Perfusionsdruck in den Karotiden bei i.vert.; kumulative Dosen.

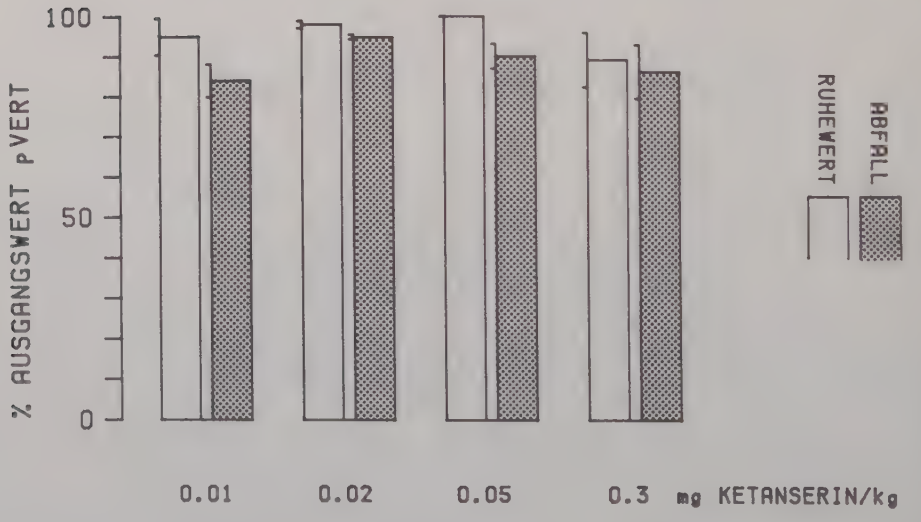


Abb. 23 Perfusionsdruck in der A. vertebralis bei i.vert.; kumulative Dosen.

3.3. Atmung

Wie am Verhalten der Luftströmung in der Trachea bei 6 von 8 Tieren zu erkennen war, hemmte Ketanserin bei Gaben in die A. vertebralis die Atmung. 20 - 50 sec. post applicationem trat eine Bradypnoe und deutliche Hypopnoe auf. Die Wirkung trat schleichend ein und hielt etwa 6 Minuten lang an. Das Ausgangsniveau wurde in der Regel erst nach 15 - 30 Minuten wieder erreicht.

3.4. Pulsfrequenz

Die Pulsfrequenz änderte sich in keinem der Versuche.

Zusammenfassung

Der Blutdruck sank sofort nach Ablauf der Fließzeit und blieb 20 - 30 Minuten vermindert.

Parallel zum Blutdruck sank auch der Perfusionsdruck in der A. vertebralis langanhaltend.

Ketanserin dilatierte aber auch die Arteriolen im Verteilungsgebiet der Karotiden.

Im Gegensatz zur Hyperpnoe bei intravenösen und intrakarotidealen Gaben löste Ketanserin bei Gaben in die A. vertebralis eine Hypo- und Bradypnoe aus.

Die Pulsfrequenz wurde nicht beeinflußt.

4.) Wirkungen des Ketanserins bei Gabe in den lateralen Zerebral-Ventrikel

(9 Tiere)

Ketanserin wurde infundiert:
40 - 80 µg/kg x min., 3 - 5 Minuten lang.
Abbildung 24 zeigt eine typische Originalregistrierung.

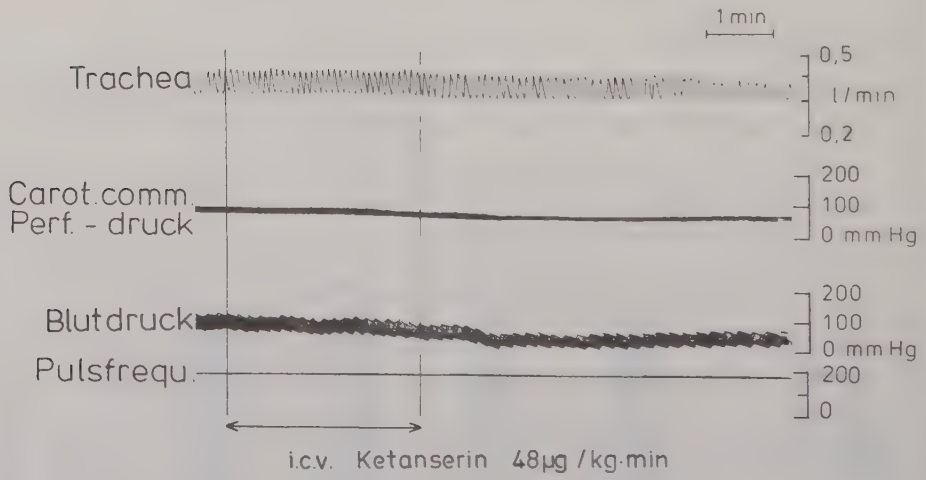


Abb. 24 Wirkung des Ketanserins bei Gabe in den lateralen Zerebral-Ventrikel.

Wie die Abbildung zeigt, senkte Ketanserin sowohl den Blutdruck als auch den Perfusionsdruck in den Karotiden.

4.1. Blutdruck

Bei allen 9 Tieren sank der Blutdruck signifikant 30 sec. - 3 min. post applicationem und blieb wenigstens für 1/2 Std. vermindert.

Tabelle 12 und Abbildung 25 veranschaulichen dies.

Tab. 12 - Blutdruckabfall unter Ketanserin bei Gabe in den lateralen Zerebral-Ventrikel; kumulative Dosen.

Dosen in µg/kg x min.		Ruhewert	Abfall
47	$\bar{x}$:	97	61
	SE:	3,5	5,7
	p:		$<0,01$
48	$\bar{x}$:	89	65
	SE:	6,4	11
	p:		$<0,05$
50	$\bar{x}$:	84	70
	SE:	9,4	7,9
	p:		$<0,05$
74	$\bar{x}$:	75	66
	SE:	12	6,1
	p:		n.s.

Angaben in % bezogen auf V-AW.
Mittlerer Blutdruck: 105 mm Hg.
9 Tiere. Gepaarter T-Test

Auch hier lassen sich keine Dosisabhängigkeiten feststellen.

Es besteht jedoch kein Zweifel, daß der langanhaltende Blutdruckabfall im Stammhirn ausgelöst wird.

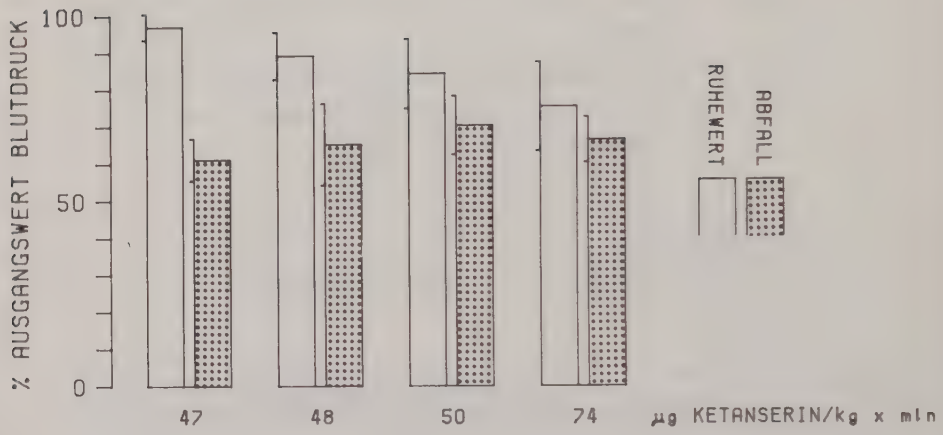


Abb. 25 Blutdrucksenkung unter Ketanserin bei i.ventr.; kumulative Dosen.

4.2. Perfusionsdruck in den Karotiden

Wie Abbildung 24 zeigt, senkte Ketanserin parallel zum Blutdruck auch den Perfusionsdruck in den Karotiden. Dies war bei 6 von 9 Tieren zu beobachten. Zeitlicher Eintritt: 1 1/2 - 3 min. nach Infusionsbeginn.

In der Mehrzahl der Fälle sank der Perfusionsdruck jedoch nicht signifikant, wie auch Tabelle 13 und Abbildung 26 beweisen.

Tab. 13 - Perfusionsdruckabfall in den Karotiden bei Gabe in den lateralen Zerebral-Ventrikel. Kumulative Dosen.

Dosen in µg/kg x min.		Ruhewert	Abfall
48	$\bar{x}$:	97	81
	SE:	3,3	5,4
	p:		<0,01
50	$\bar{x}$:	73	60
	SE:	13,3	0
	p:		n.s.
53	$\bar{x}$:	96	82
	SE:	3,3	8,0
	p:		n.s.

Angaben in % bezogen auf V-AW.
Mittlerer Perfusionsdruck: 78 mm Hg.
9 Tiere. Gepaarter T-Test

4.3. Atmung

Genau wie bei Gaben in die A. vertebralis stellte sich nach 2 - 3 Minuten langsam eine Bradypnoe ein, die vereinzelt von einer geringen Hypopnoe begleitet war.
In keinem der Fälle konnte jedoch wieder die Ausgangsfrequenz erreicht werden.

4.4. Pulsfrequenz

Pulsfrequenzänderungen konnten nicht beobachtet werden.

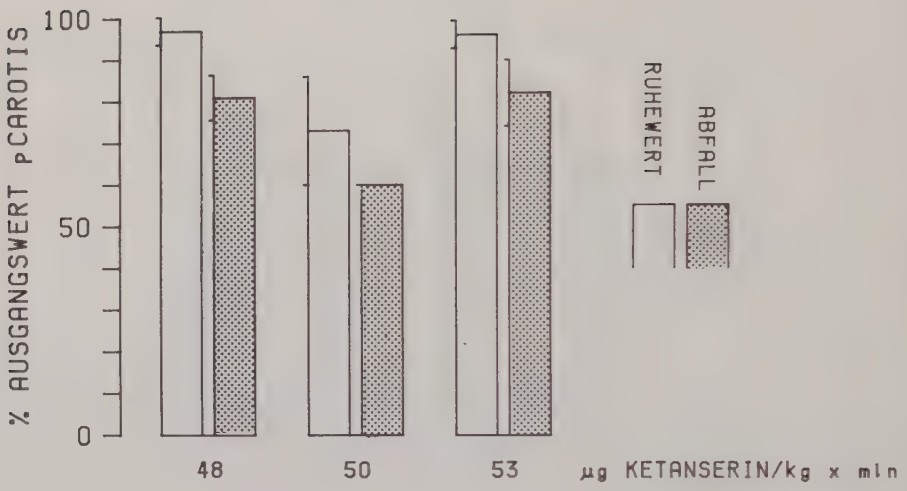


Abb. 26 Perfusionsdruck in den Karotiden bei i. ventr.; kumulative Dosen.

Zusammenfassung

Ketanserin löst den langanhaltenden Blutdruckabfall im Stammhirn aus.

Ketanserin senkte parallel zum Blutdruck auch den Perfusionsdruck in den Karotiden.

Genau wie bei Gaben in die A. vertebralis löst es eine Bradypnoe aus, die gelegentlich von einer Hypopnoe begleitet war.

Die Pulsfrequenz wurde nicht beeinflußt.

5.) Wechselwirkungen zwischen Ketanserin und Serotonin

Da Ketanserin ein reiner und selektiver Blocker an S_2-Rezeptoren ist, versuchten wir, die Wirkungen des Ketanserins durch Serotonin und umgekehrt die Wirkungen des Serotonins durch Ketanserin zu beeinflussen.

Doch zunächst untersuchten wir einmal die Wirkungen des Serotonins allein; Serotonin wurde sowohl intravenös als auch intrakarotideal verabreicht.

5.1. Wirkungen des Serotonins bei intravenöser Gabe

Serotonin wurde injiziert: 25 - 196 µg/kg.

Die Applikation von isotoner Kochsalzlösung zur Kontrolle löste keine Wirkung aus.

In 29 von 45 Versuchen senkte Serotonin 5 - 20 sec. post applicationem den Blutdruck. Der Effekt dauerte nur wenige Minuten.

In 4 Versuchen blieb der Blutdruck vermindert, in allen anderen Versuchen wurde jedoch wieder das Ausgangsniveau erreicht.

Bei 9 Tieren stieg der Blutdruck nach dem Abfall zunächst wieder an und erreichte dann wieder das Ausgangsniveau.

3 Tiere zeigten nach 16 sec., 20 sec., 32 sec. lediglich einen kurzen Anstieg.

Der Perfusionsdruck bot eine Vielzahl von Reaktionsmustern. Auch bezüglich der Atmung traten die verschiedensten Reaktionen auf.

Bei 11 Tieren blieb die Luftströmung in der Trachea konstant; 17 Tiere zeigten eine Hypopnoe, der eine kurze Hyperpnoe vorausging oder folgte.

3 Tiere reagierten mit einer reinen Hyperpnoe und 10 Tiere mit Apnoe.

Die häufigste Pulsfrequenz-Reaktion (21 von 30 Tieren)war

eine Bradykardie für kurze Zeit, die im Falle der Injektion nach 10 - 35 sec. einsetzte, bei der Infusion nach 20 - 50 sec.

Bei 9 Tieren änderte sich die Pulsfrequenz nicht.

Es ist also sehr schwierig, eine eindeutige Reaktionsweise zu beschreiben.

Relativ häufig setzte parallel zueinander Pulsabfall, Blutdruckabfall und Abfall des Perfusionsdruckes in den Karotiden, begleitet von Hypopnoe oder Apnoe, ein.

Abbildung 27 zeigt die Originalregistrierung eines solchen Versuches.

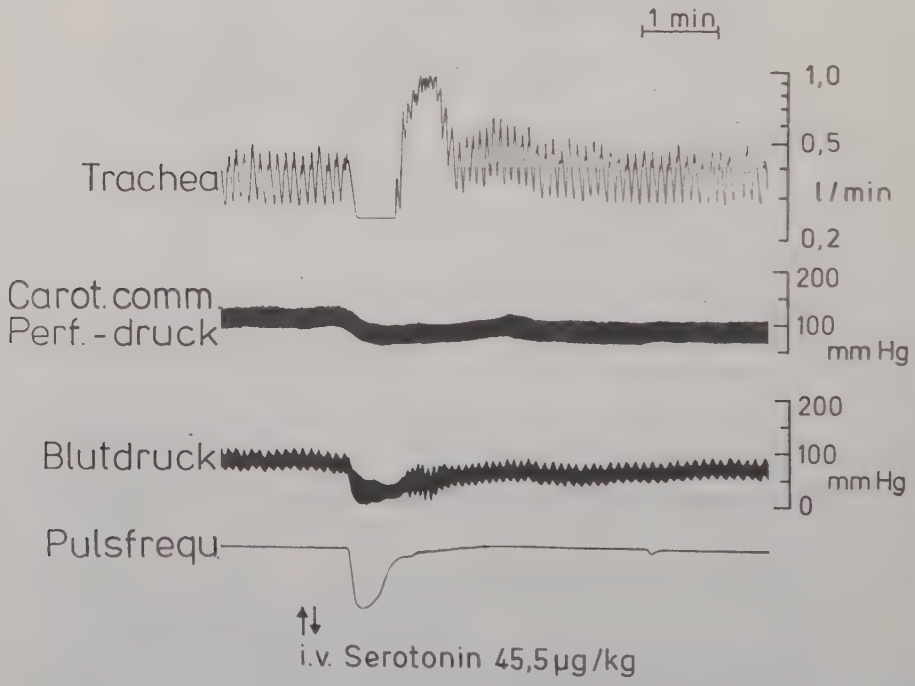


Abb. 27 Wirkung des Serotonins bei intravenöser Gabe.

5.2. Wirkungen des Serotonins bei Gabe in die Aa. car. communes (52 Tiere)

Serotonin wurde infundiert: 44 - 100 µg/kg x min., oder injiziert: 54 - 168 µg/kg x 10 sec.

Kochsalzlösung als Kontrolle appliziert, löste auch hier keine Wirkung aus.

In der Mehrzahl der Fälle (bei 45 von 52 Tieren)begann der Blutdruck sofort nach Ablauf der Fließzeit zu sinken.

Lediglich bei 3 Tieren blieb er unvermindert; bei den übrigen Tieren pendelte er sich wieder auf den Ausgangswert ein.

Bei 4 Tieren folgte dem Blutdruckabfall ein Anstieg über Ausgangsniveau, bevor der Ausgangsblutdruck wieder erreicht wurde.

Gelegentlich konnte vor dem Abfall ein kleiner Anstieg beobachtet werden.

In 15 von 52 Versuchen stieg der Perfusionsdruck in den Karotiden für kurze Zeit an, um dann wieder auf Ausgangsniveau abzufallen. Bei Infusionen trat diese Reaktion nach 10 - 44 sec. ein, bei Injektionen nach 0 - 12 sec.

Die restlichen Tiere reagierten individuell verschieden. Bei 88,7 % der Fälle zeigte sich ein initialer Anstieg des Perfusionsdruckes, nur 11,3 % reagierten mit einem Abfall.

Auch hier gilt, daß bei Injektionen (0 - 10 sec.) die Reaktion schneller eintrat als nach Infusionen (12 - 14 sec.).

Bei allen Tieren beeinflußte Serotonin die Atmung. Nach 0 - 8 sec. nahm die Atmung ab (Hypopnoe) oder war völlig gehemmt (Apnoe). Ebenso beeinflußte Serotonin bei allen Tieren die Pulsfrequenz.

33 von 52 Tiere reagierten mit einer Bradykardie

Sie trat nach 0 - 14 sec. auf, wenn es sich um eine Injektion handelte; bei Infusionen nach 30 - 60 sec.

Bei 8 Tieren folgte der Bradykardie eine kurze Tachykardie. In jedem Falle wurde aber der Ausgangswert der Frequenz wieder erreicht.

4 Tiere zeigten lediglich eine Tachykardie, die aber erst sehr spät einsetzte, nämlich nach 40 - 90 sec., 7 Tiere reagierten nicht.

Auch hier konnte festgestellt werden, daß Blutdruck, Perfusionsdruck und Atemwirkung in der Regel zwischen 0 - 8 sec. nach Abzug der Fließzeit eintraten und dann parallel zueinander verliefen.

Abbildung 28 zeigt die Originalregistrierung eines solchen Versuches.

Bei Gaben in die Aa. car. communes zeigte sich in der Mehrzahl der Fälle Blutdruckabfall, Bradykardie, Perfusionsdruckanstieg und Hypopnoe oder Apnoe. Die Tatsache, daß Blutdruck, Perfusionsdruck, Puls und Atemwirkung parallel zueinander verliefen und in der Regel 0 - 8 sec. nach Ablauf der Fließzeit eintraten, spricht für eine direkte Wirkung im Karotis-Sinus-Gebiet.

5.3. Einfluß von Serotonin auf Ketanserin

Vergleicht man Versuche, bei denen nur Ketanserin verabreicht wurde (intravenös), mit Versuchen, bei denen alternierend Ketanserin und Serotonin appliziert wurde, so läßt sich feststellen, daß bei alleiniger Ketanseringabe der Blutdruck nur auf ein bestimmtes Niveau sank (55 mm Hg), während Blutdrucksenkungen bis auf Nullniveau möglich waren, wenn abwechslungsweise Ketanserin und Serotonin verabreicht wurde.

Dies war jedoch erst möglich, wenn dem Tier eine Gesamtdosis von 0,8 mg Ketanserin/kg verabreicht worden war. Erst jetzt sank der Blutdruck weiter ab, wie Tabelle 14, Abbildungen 29 und 30 zeigen.

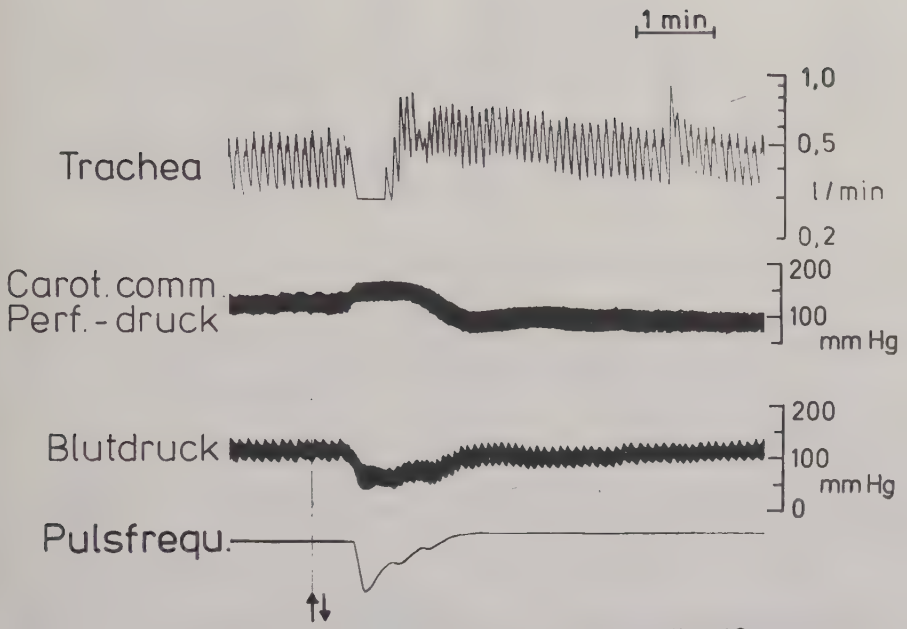


Abb. 28 Wirkung des Serotonis bei Gabe in die Aa. car. communes.

Tab. 14 - Blutdruckabfall unter Ketanserin mit und ohne Serotonin; kumulative Dosen.

Ket.-Dosen in mg/kg		Ketanserin Ruhewert	Ketanserin Abfall[a]	Ketanserin+Serotonin Ruhewert	Ketanserin+Serotonin Abfall[b]
0,3	$\bar{x}$:	93	68	99	90
	SE:	3,9	3,1	0,8	1,8
	p:		<0,001		
0,5	$\bar{x}$:	75	59	90	72
	SE:	3,4	2,6	4,4	1,3
	p:		<0,01		
0,8	$\bar{x}$:	74	66	67	55
	SE:	2,9	2,7	5,8	1,7
	p:				<0,01
1,0	$\bar{x}$:	64	57	35	27
	SE:	2,1	3,6	3,5	3,3
	p:				<0,001

Angaben in % bezogen auf V-AW. 5 Tiere.
T-Test: verglichen wurde a mit b.

Analog zum Blutdruck sank auch der Perfusionsdruck in den Karotiden bei alleiniger Ketanseringabe nur auf ein bestimmtes Niveau ab (56 mm Hg). Im Gegensatz zum Blutdruck konnte jedoch der Perfusionsdruck in den Karotiden durch alternierende Gabe von Ketanserin und Serotonin nicht weiter gesenkt werden.

Es besteht also kein Zweifel, daß Serotonin die blutdrucksenkende Wirkung des Ketanserins verstärkt.

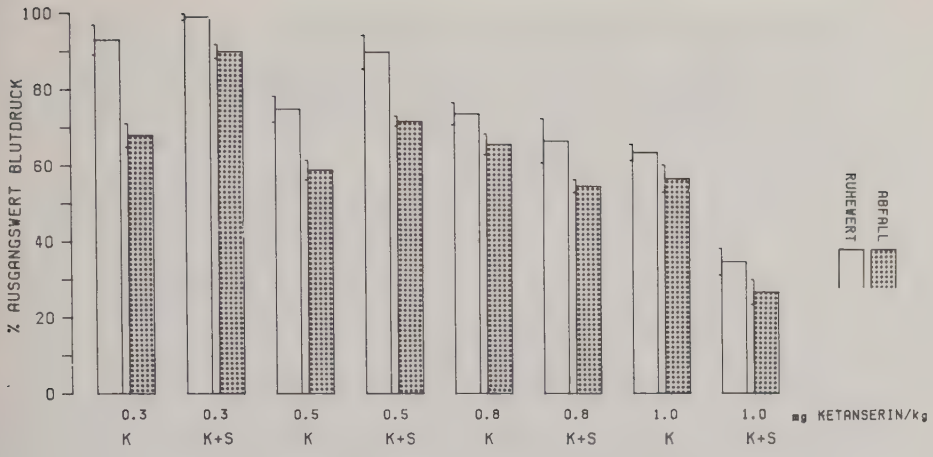


Abb. 29 Langanhaltender Blutdruckabfall unter Ketanserin (K) bzw. Ketanserin und Serotonin (K+S), bei i.v.

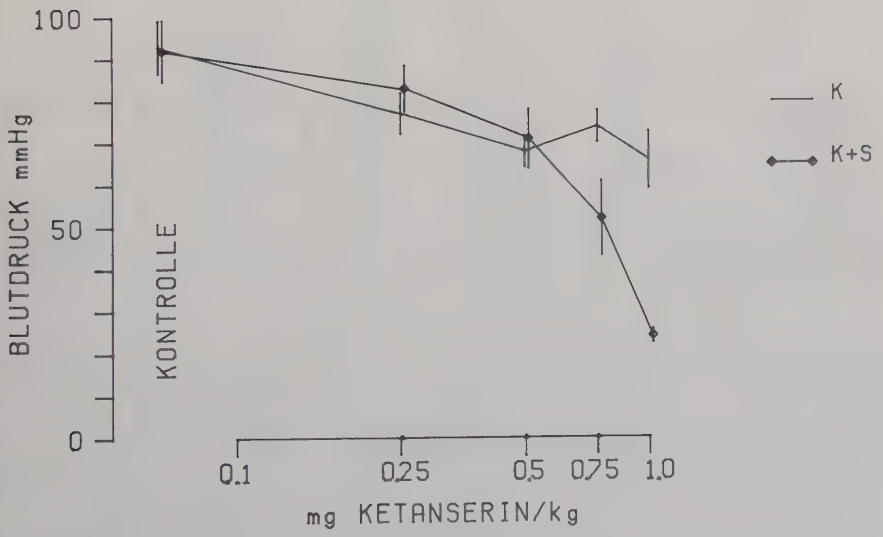


Abb. 30 Langanhaltender Blutdruckabfall unter Ketanserin (K) bzw. Ketanserin und Serotonin (K+S).

5.4. Einfluß von Ketanserin auf Serotonin

Wir versuchten herauszufinden, ob Serotonin mit und ohne Ketanserin Blutdruck und Pulsfrequenz gleich stark zu senken vermochte.

Zunächst untersuchten wir die blutdrucksenkende Wirkung des Serotonins bei intravenöser Applikation.

Verglichen wurde die blutdrucksenkende Wirkung des Serotonins ohne Ketanserin (Kontrolle) mit jener, nachdem eine Gesamtdosis von 0,5 mg, 1,0 mg und 1,5 mg Ketanserin/kg verabreicht wurden.

Wie Tabelle 15 und Abbildung 31 zeigen, war es auch hier möglich, den Blutdruck weiter zu senken, wenn alternierend Serotonin und Ketanserin verabfolgt wurde.

Tab. 15 - Blutdruckabfall unter Serotonin bei intravenöser Applikation ohne und mit Ketanserin; kumulative Dosen.

	Ruhewert		Abfall		
	$\bar{x}$	SE	$\bar{x}$	SE	p
Kontrolle[a]	88	3,9	64	2,0	
0,5 mg Ket./kg[b]	84	7,5	57	6,0	n.s.
1,0 mg Ket./kg[c]	65	5,9	43	4,9	$<0,0001$
1,5 mg Ket./kg[d]	54	6,0	33	6,0	$<0,00001$

Angaben in % bezogen auf V-AW. 5 Tiere.
T-Test: Verglichen wurde a mit b; a mit c; a mit d.

Wieder waren hohe Dosen erforderlich (mindestens 1 mg Ketanserin/kg.)

Genau wie bei intravenösen Gaben, versuchten wir auch bei intrakarotidealen Gaben herauszubekommen, ob die blutdrucksenkende Wirkung durch Ketanserin zu beeinflussen war. Dies war jedoch nicht möglich. Serotonin senkte mit und ohne Ketanserin den Blutdruck gleich stark.

Dasselbe zeigte sich auch bezüglich der bradykarden Wirkung. Sowohl bei intravenöser, als auch bei intrakarotidealer Gabe von Serotonin, war es nicht möglich, durch Ketanseringaben die bradykarde Wirkung des Serotonins zu beeinflussen. Serotonin senkt mit und ohne Ketanserin die Pulsfrequenz gleich stark.

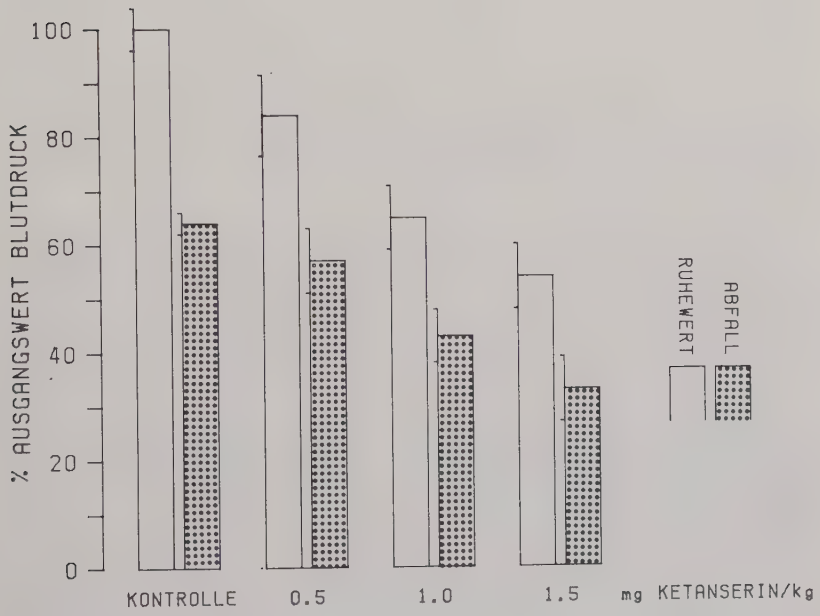


Abb. 31 Blutdrucksenkende Wirkung des Serotonins bei i.v.; ohne und mit Ketanserin.

Zusammenfassung

Bei alleiniger Ketanseringabe sank der Blutdruck nur auf ein bestimmtes Niveau (55 mm Hg).

Wenn alternierend Ketanserin und Serotonin verabreicht wurde, waren dagegen Blutdrucksenkungen bis auf Null-Niveau möglich. Hierzu war jedoch eine Gesamtdosis von 0,8 mg Ketanserin/kg nötig.

Im Gegensatz zum Blutdruck konnte der Perfusionsdruck in den Karotiden durch alternierende Gabe von Ketanserin und Serotonin nicht weiter gesenkt werden.

Die blutdrucksenkende Wirkung des Serotonins war ebenso durch abwechselnde Gaben von Ketanserin und Serotonin zu beeinflussen, allerdings nur, wenn Serotonin intravenös verabreicht wurde.

Bei intrakarotidealen Gaben von Serotonin war es dagegen nicht möglich, die blutdrucksenkende Wirkung des Serotonins durch Ketanserin zu beeinflussen.

Dasselbe gilt auch bezüglich der bradykarden Wirkung. Sowohl bei intravenöser als auch bei intrakarotidealer Gabe von Serotonin war es nicht möglich, durch Ketanseringaben die bradykarde Wirkung des Serotonins zu beeinflussen.

IV. D I S K U S S I O N

Bisher war bekannt, daß Ketanserin, ein reiner und selektiver Antagonist an S_2-Rezeptoren (Leysen and Laduron, 1977; Peroutka and Snyder, 1979; Leysen et al., 1981), durch lokal peripheren Angriff an Arteriolen von Haut, Muskulatur und Magen-Darm-Trakt dilatierend wirkt.

Man nahm bislang an, daß die langanhaltende blutdrucksenkende Wirkung auf einer Abnahme des gesamten peripheren Gefäßwiderstandes beruht. So wurde die Abnahme des systolischen und diastolischen Blutdruckes bei hypertensiven Patienten durch lokal periphere Blockade von S_2-Rezeptoren erklärt (Wenting et al., 1982; De Cree et al., Angiology 1981; De Cree et al., Lancet 1981; Demoulin et al., 1980; Vincke et al., Janssen, C.R.R. Dez. 1980; Safar M., Janssen, C.R.R., Mai 1981).

Einen ersten Hinweis, daß Ketanserin nicht allein durch peripheren Angriff den Blutdruck senkt, lieferte Rampp (Dissertation in Anfertigung). Bei Applikationen von Ketanserin in die A. femoralis konnte er nachweisen, daß Ketanserin den Blutdruck senkte. Parallel dazu sank zwar auch der Perfusionsdruck in der A. femoralis, weil Ketanserin die Widerstandsgefäße dilatierte; diese dilatierende Wirkung hielt aber nur kurz an, die Arteriolen kontrahierten sich also wieder. Der Blutdruck hingegen blieb unvermindert gesenkt.

Es ist jedoch bekannt, daß alle Pharmaka, die direkt den Tonus der Gefäßmuskulatur senken, sympathische Reflextätigkeiten auslösen, die dem Blutdruckabfall sofort entgegenwirken (Oates et al., 1977); das heißt, der Blutdruckabfall führt zu einer Verminderung der Vagusaktivität und Aktivierung der Sympathikusaktivität (Heymans, 1958; Shepherd and Vanhoutte, 1979). Die Folge sind Reflextachykardie und Zunahme des peripheren Widerstandes und somit Blutdruckanstieg.

Dies konnte Rampp (Dissertation in Anfertigung) jedoch bei

Gaben in die A. femoralis nicht beobachten. Die gegenregulatorischen Mechanismen blieben also aus.

Ein erster Hinweis, daß Ketanserin nicht allein durch peripheren Angriff den Blutdruckabfall auslöst, und unsere Versuche lassen letztlich keine andere Erklärung zu. Eine periphere Wirkung läßt sich nicht wegdiskutieren. Unserer Ansicht nach ist der periphere Wirkort jedoch nicht der einzige und wie wir meinen nicht der entscheidende Ort, an dem Ketanserin angreift und die Blutdrucksenkung hervorruft.

1.) Mechanismen der Blutdruckwirkung

1.1. Wirkungen am Herzen, kleinen Kreislauf und Karotis-Sinus

Wie sich bei Tieren, bei denen zusätzlich zur A. car. communis auch die A. vertebralis perfundiert wurde, zeigte, sank der Blutdruck bei intravenöser Applikation von Ketanserin bereits nach 14 - 20 sec. Die Fließzeit, also die Zeit, die das Pharmakon benötigt, um das jeweilige Verteilungsgebiet zu erreichen, betrug im Falle der Karotisperfusion 17 - 30 sec., im Falle der Vertebralisperfusion 40 - 60 sec. Nach 14 - 20 sec. konnte das Ketanserin also weder das Verteilungsgebiet der Aa. car. communes noch das der A. vertebralis erreicht haben. Es ist also auszuschliessen, daß der erste, schnell einsetzende Blutdruckabfall durch Angriff im Karotis-Sinus-Bereich oder im Vertebralisgebiet stattfand.

Der Wirkort muß also unterhalb des Hals-/Kopf-Bereiches liegen. In Frage kommt zum einen eine periphere Wirkung, andererseits sind aber auch Wirkungen im Herz-Lungen-Gebiet möglich.

Zu denken wäre an eine direkte Herzwirkung, die jedoch auszuschließen ist, da nur in wenigen Fällen die physiologischerweise mit direkten Herzwirkungen einhergehende chronotrope Wirkung beobachtet werden konnte.

Außerdem ist an Wirkungen zu denken, die vom Aortenbogen, aber auch vom kleinen Kreislauf und der Lunge ausgehen.

Dieser schnell einsetzende Blutdruckabfall war jedoch gehemmt, wenn vagotomiert wurde; das heißt, der Blutdruckabfall konnte ausgeschaltet werden, nachdem der Truncus vagosympathicus sowie der N. depressor, der bei der Katze mit dem N. vagus verläuft (Heymans, 1958), durchtrennt worden waren. Folglich kann man annehmen, daß der Blutdruckabfall über diese Nervenbahnen organisiert wurde. Durch Vagotomie wird sowohl der Reflexbogen, der von den Barorezeptoren des Aortensinus ausgeht, aber ebenso werden die Efferenzen des Sympathikus sowie Afferenzen und Efferenzen des N. vagus ausgeschaltet.

Als Wirkorte kommen infolgedessen in Frage:

- die arteriellen Pressorezeptoren am Aortenbogen;
- alle Rezeptoren im Herz-Lungen-Gebiet, die über vagale Fasern mit dem Kardioinhibitorischen Zentrum in Verbindung stehen;
- das Stammhirn.

Eine Wirkung, die vom Stammhirn ausgeht, ist jedoch für diesen ersten Blutdruckabfall auszuschließen, da er zu einer Zeit einsetzte, in der das Ketanserin das ZNS noch nicht erreicht haben konnte.

Zu berücksichtigen ist jedoch, daß nach Vagotomie der Sympathikotonus überwiegt. Der blutdrucksenkende Mechanismus verliert also an Wirksamkeit. Auch somit wäre zu erklären, daß die blutdrucksenkende Wirkung gehemmt ist.

Parallel zum Blutdruckabfall sank sowohl bei intravenösen als auch bei intrakarotidealen Gaben von Ketanserin auch der Perfusionsdruck in den Karotiden langanhaltend, und zwar ebenso lange, wie der Blutdruck erniedrigt blieb. Das Überraschende an der Dilatation

war deren lange Dauer, während Rampp (Dissertation in Anfertigung) fand, daß die Arteriolen der für den peripheren Widerstand wesentlichen Gebiete (Haut, Muskulatur, Magen-Darm-Trakt) bei Gaben in die A. femoralis nur kurzfristig dilatiert wurden.

Die Bewertung der dilatierenden Wirkung ist aber äußerst schwierig.
Es sei daran erinnert, daß der an der Basis des Gehirns gelegene Circulus arteriosus cerebri = Circulus willisii über die unpaare A. communicans anterior und die paarigen Aa. communicantes posteriores einmal die beiden Karotiskreisläufe untereinander und zum anderen den Vertebralis-Basilaris-Kreislauf mit dem der inneren Karotiden verbindet (Gänshirt, 1972). Das heißt, an eine passive Druckübertragung des systemischen Blutdruckes über die Anastomosen des Circulus willisii auf den Karotis-Sinus sollte bei der Bewertung der dilatierenden Wirkung im Verteilungsgebiet der Aa. car. communes unbedingt gedacht werden.

Diese passive Druckübertragung könnte also durchaus die direkte vasodilatierende Wirkung des Ketanserins an den glatten Muskelzellen in der Wand der Aa. car. communes und deren Verteilungsgebiet überlagert haben.
Die dilatierende Wirkung des Ketanserins im Karotis-Sinus-Bereich ist also nicht nur als lokal dilatierende Eigenwirkung zu werten, so wie Rampp (Dissertation in Anfertigung) dies bei Gaben von Ketanserin in die A. femoralis beobachten konnte.

In seiner Versuchsanordnung waren alle Kollateralen der A. femoralis unterbunden, so daß der Perfusionsdruck eine exakte Wiedergabe des präkapillären Druckes der Endstrombahn der A. femoralis war.

Sowohl bei intrakarotidealer als auch bei intravenöser Gabe von Ketanserin zeigte sich, daß sofort nach Ablauf der Fließzeit, die das Pharmakon benötigt, um in das Verteilungsgebiet der Karotiden zu gelangen, ein Blut-

druckanstieg ausgelöst wurde.

Bei intrakarotidealen Gaben waren bereits 40 µg Ketanserin/kg wirksam; eine Dosis also, die intravenös verabreicht, unwirksam war. Ein erster Hinweis, daß Ketanserin am Karotis-Sinus angreift.

Sowohl bei intrakarotidealer als auch bei intravenöser Gabe setzte gleichzeitig zum Blutdruckanstieg eine Hyperpnoe ein. Ebenfalls gleichzeitig sank der Perfusionsdruck in den Karotiden.

Diese dilatierende Wirkung im Verteilungsgebiet der Karotiden könnte als Karotis-Sinus-Entlastung und somit als Auslöser für Blutdruckanstieg und Hyperpnoe verstanden werden. Der Blutdruckanstieg und die Atemwirkung wären somit als baroreflektorische Hypertonie und Hyperpnoe zu werten. Der klassische Barorezeptoren-Reflex bei einer Karotis-Sinus-Entlastung geht jedoch immer mit einer Zunahme der Herzfrequenz einher.

Eine Tachykardie konnte in keinem der Versuche beobachtet werden. Die Pulsfrequenz blieb meistens unbeeinflußt oder sank. Eine Bradykardie spricht aber vielmehr für eine direkte Reizung der Chemorezeptoren. Außerdem ist daran zu denken, daß der Chemorezeptoren-Reflex bei der Katze ohne Pulsreaktion einhergeht (Heymans, 1958). Es deutet also alles darauf hin, daß Hypertonie und Hyperpnoe chemoreflektorisch ausgelöst wurden.

Schließlich wäre es aber auch möglich, daß Ketanserin eventuell vorhandene S_2-Rezeptoren am Karotis-Sinus oder in den Gefäßen von Karotis-Sinus und Glomus caroticum hemmt und folglich die Gefäße des Karotis-Sinus oder Glomus caroticum dilatiert.

Es ist bekannt (Literatur Gauer, 1972), daß bei starker Herabsetzung des arteriellen Druckes bzw. des Durchströmungsdruckes im Glomus caroticum, es zu einer intensiven Entladung der Rezeptoren kommt. Als Folge wird eine reflektorische Hypertonie und Hyperpnoe bewirkt.

Kein Zweifel besteht jedoch, daß Ketanserin den Blutdruckanstieg und die Hyperpnoe im Karotis-Sinus-Bereich auslöst, denn sowohl Blutdruckanstieg als auch Hyperpnoe waren völlig gehemmt, wenn das Karotis-Sinus-Gebiet betäubt war.

Ein weiterer Beweis konnte erbracht werden, indem der Karotis-Sinus-Bereich umgangen wurde.

Der Blutdruck stieg signifikant, wenn Ketanserin stromaufwärts des Karotis-Sinus appliziert wurde, war dagegen stark abgeschwächt, wenn Ketanserin stromabwärts des Karotis-Sinus verabreicht wurde. Es stellt sich jedoch die Frage, warum der Blutdruckanstieg nicht völlig gehemmt war.
Dies ist darauf zurückzuführen, daß nicht ganz zu vermeiden ist, daß geringfügige Mengen von Ketanserin ins Karotis-Sinus-Gebiet zurücklaufen, wenn es stromabwärts des Karotis-Sinus appliziert wird.

1.2. Zentralnervöse Wirkungen

Bei Gaben in die A. vertebralis und in den lateralen Zerebral-Ventrikel zeigte sich ein sofortiger langanhaltender Blutdruckabfall.

Wirksam waren bereits 16 µg Ketanserin/kg. Eine Dosis also, die, intravenös verabreicht, unwirksam gewesen wäre.

Man kann davon ausgehen, daß Ketanserin bei systemischer Applikation über die Aa. car. communes und die A. vertebralis ins ZNS gelangt. Folglich ist anzunehmen, daß der bei intravenösen und intrakarotidealen Gaben beobachtete langanhaltende Blutdruckabfall mindestens teilweise im ZNS ausgelöst wird und mit jenem bei direktem Zugang zum ZNS identisch ist.

Dieser langanhaltende blutdrucksenkende Effekt blieb erhalten, unabhängig davon, ob Ketanserin stromauf- oder stromabwärts des Karotis-Sinus verabfolgt wurde. Verblüffend war, daß der langanhaltende Blutdruckabfall nach Lokalanästhesie abgeschwächt und nach Vagotomie völlig gehemmt war.

Wie schon erwähnt, besteht aber auch hier die Möglichkeit, daß das Tier unter einem Sympathikotonus stand, und somit auch der langanhaltende Blutdruckabfall des Ketanserins abgeschwächt wurde.

Daß der langanhaltende Blutdruckabfall nicht im Karotis-Sinus-Gebiet ausgelöst wurde, wird durch die Tatsache bewiesen, daß unabhängig davon, ob Ketanserin ober- oder unterhalb des Karotis-Sinus appliziert wurde, der langanhaltende Blutdruckabfall gleich stark war.
Der Einfluß, den die Lokalanästhesie auf den langanhaltenden Blutdruckabfall hat, ist wie folgt zu erklären: Durch Infiltration des Anästhetikums wurde nicht nur der Karotis-Sinus, sondern auch der Truncus vagosympathicus betäubt. Somit wurde ein Zustand herbeigeführt, der einer Vagotomie ähnlich ist.
Sowohl Lokalanästhesie als auch Vagotomie sind also keine geeigneten Methoden, um die blutdrucksenkende Wirkung durch Ketanserin gezielt zu beeinflussen.

Man kann also annehmen, daß dieser langanhaltende Blutdruckabfall durch einen zentralnervösen Wirkungsmechanismus ausgelöst wird. Hierbei kann es sich um einen direkten Angriff am Vasomotorenzentrum handeln, aber auch an eine Blockade serotoninabhängiger Strukturen, wie es im Falle des Methysergid vermutet wurde (Clark, Chu and Aellig, 1978), ist zu denken. Peroutka and Snyder (1979) konnten S_2-Rezeptoren im Rattenhirn lokalisieren. Quick and Iversen fanden im selben Jahr, daß der Cortex frontalis die höchste Dichte an S_2-Rezeptoren hat. Es ist also möglich, daß auch im übrigen Rattenhirn und folglich auch im Katzenhirn S_2-Rezeptoren lokalisiert sind und Ketanserin durch S_2-Rezeptoren-Blockade im Stammhirn den Blutdruckabfall auslöst.

Im Falle eines direkten Angriffes im Stammhirn könnten die am Grunde des 4. Ventrikels liegenden Reflexzentren dabei auf zwei Arten stimuliert werden (Feldberg and Sherwood, 1954):

Erstens direkt durch Diffusion des Pharmakons vom lateralen Ventrikel in den 4. Ventrikel;
zweitens indirekt durch Stimulierung von Nervenzellen, die nahe dem lateralen Ventrikel liegen, oder durch Stimulierung jener, die nahe dem 3. Ventrikel liegen.

Schließlich sollte bei Gaben in den lateralen Zerebral-Ventrikel aber immer berücksichtigt werden, daß nicht allein die Dosis des Pharmakons, sondern auch Volumeneffekte ihre Wirkung tun (Lawrence et al.).

Im Gegensatz zur Hyperpnoe bei Applikationen in die Aa. car. communes oder V. femoralis löste Ketanserin bei Gaben in die A. vertebralis und in den lateralen Zerebral-Ventrikel eine Hypo- und Bradypnoe aus. Auch für diese Atemwirkung kommt nur ein zentraler Angriffsort in Frage. Sowohl der sich schleichend einstellende Reaktionsablauf als auch die Dauer der Atemwirkung sprechen gegen ein reflektorisches Geschehen.

Man kann also davon ausgehen, daß die bei intrakarotidealen Gaben bewirkte Hyperpnoe den hypopnoischen Effekt überlagert, so daß bei intravenöser Applikation die Atmung gleich bleibt oder zunimmt.

Die Annahme, daß das Ausbleiben der gegenregulatorischen Mechanismen bei Gabe von Ketanserin in die A. femoralis (Rampp, Dissertation in Anfertigung) zentralnervös verursacht ist, kann also bestätigt werden.

Unsere Befunde stimmen jedoch nicht mit der Annahme von Kalkman (1982) überein, daß Ketanserin möglicherweise durch Blockade von $alpha_1$-Rezeptoren die Blutdrucksenkung auslöst. Gegen diese Annahme von Kalkman spricht außerdem, daß kein Antagonismus zwischen Phenylephrin und Ketanserin besteht, wie Schalekamp (zitiert nach Vanhoutte, 1982) fand.

2.) Bedeutung der S_2-Rezeptoren für den Blutdruckabfall

Da Ketanserin ein S_2-Rezeptoren-Blocker ist, untersuchten wir auch, ob die Wirkungen des Ketanserins durch Serotonin und umgekehrt die Wirkungen des Serotonins durch Ketanserin bei systemischer Gabe zu beeinflussen waren.

Doch zunächst beschäftigten wir uns mit den Eigenwirkungen des Serotonins.

Übereinstimmend mit anderen Autoren fanden auch wir eine große Variabilität der Wirkungen, wenn Serotonin systemisch gegeben wurde.
Zusätzlich zu den uneinheitlichen lokalen Wirkungen werden dafür auch reflektorische Mechanismen und das Phänomen der Tachyphylaxie verantwortlich gemacht (Goodman and Gilman's, 1980).

Während beobachtet wurde, daß Serotonin auch reinen Blutdruckanstieg hervorrufen kann (Comroe, 1952; Ginzel and Kottegoda, 1954), gilt als gesichert, daß Serotonin bei Katzen überwiegend zu Hypotension führt (Erspamer, 1966). Dies stimmt auch mit unseren Versuchen überein.

Genau wie Schneider and Yonkman (1954), konnten auch wir einen sofortigen Abfall der Pulsfrequenz und einen langsamen Wiederanstieg beobachten.

Ebenso kann bestätigt werden, daß die Atmung gehemmt wird (Reid and Rand, 1952).

Als Ursache für den Blutdruckabfall wird vor allem die Erregung der Rezeptoren im linken Ventrikel angesehen (Riedhammer, 1973; Goodman and Gilman's, 1980). Dies führt zur Auslösung des Bezold-Jarisch-Reflexes mit den 3 Komponenten: Blutdruckabfall, Pulsfrequenzabnahme und Atemhemmung (Heymans, 1958; Krayer and Acheson, 1946; Brody, DuCharme and Beck, 1967; Wellens, 1968; zitiert nach Riedhammer, 1973).

Der initiale Perfusionsdruckabfall wurde auch von Riedhammer beschrieben und als 4. Komponente des Bezold-Jarisch-Reflexes interpretiert (Krayer and Acheson, 1946; zitiert nach Riedhammer, 1973).

Wie sich zeigte, senkte Ketanserin den Blutdruck nur auf ein bestimmtes Niveau. Selbst durch hohe Dosen oder Überdosierung läßt sich der Blutdruck nicht weiter senken. Dies ist erst dann möglich, wenn alternierend Ketanserin und Serotonin verabreicht wurde. Auch im umgekehrten Fall war es möglich, die blutdrucksenkende Wirkung des Serotonins mittels Ketanserin zu verstärken, allerdings nur, wenn Serotonin systemisch appliziert wurde.

Während z.B. Cyproheptadin, das neben serotoninantagonistischen auch noch atropinartige und antihistaminerge Wirkungen besitzt, den durch Serotonin ausgelösten Blutdruckabfall hemmt (Riedhammer, 1973), verstärkt Ketanserin die blutdrucksenkende Wirkung des Serotonins.

Es ist also zu überlegen, ob Ketanserin seine Blutdruckeffekte nur durch Eigenwirkung oder auch durch Beeinflussung von Serotonin verursacht.

Durch welchen Mechanismus sich die beiden Pharmaka beeinflussen, bleibt jedoch offen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

An Katzen in Chloralosenarkose wurde die Frage zu klären versucht, an welchem der Kreislaufabschnitte Ketanserin angreift und somit den Blutdruck beeinflußt.

Ketanserin wurde intravenös, intrakarotideal, in die A. vertebralis und in den lateralen Zerebral-Ventrikel appliziert.

Mit der Injektion in die V. femoralis sollten Wirkungen am Herzen und kleinen Kreislauf nachgewiesen werden. Um Chemo- und Barorezeptoren anzusprechen, wählten wir die Injektion in die Aa. car. communes. Mittels einer Applikation in die A. vertebralis, sowie in den lateralen Zerebral-Ventrikel, erreichten wir das Stammhirn.

Ferner interessierte, ob eine strenge Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht, und ob Ketanserin in seiner Wirkung durch Serotonin zu beeinflussen ist.

Die Aa. car. communes und die A. vertebralis waren druckkonstant perfundiert. Das gesamte Kopf/Hirn-Gebiet wurde somit ausschließlich von den Perfusionspumpen versorgt und blieb von Blutdruckänderungen unbeeinflußt.

Die Perfusion der A. vertebralis und der Karotiden wurde zu Versuchsbeginn so eingestellt, daß der Perfusionsdruck ebenso hoch war, wie der systemische Blutdruck. Neben dem Perfusionsdruck wurden Blutdruck, Pulsfrequenz und die Luftströmung in der Trachea registriert.

Bei Gaben in die V. femoralis beeinflußte Ketanserin den Blutdruck triphasisch: Nach einem schnell einsetzenden Abfall folgte ein deutlicher Wiederanstieg und anschließend ein 2. langanhaltender Abfall; Ketanserin senkte außerdem den Perfusionsdruck in den Karotiden und verstärkte die Atmung. Bei einigen Tieren löste es eine Bradykardie aus.

Selbst bei hoher Dosierung war es nicht möglich, den Blutdruck unter 55 mm Hg zu senken; dies war erst

möglich, wenn alternierend Ketanserin und Serotonin verabfolgt wurde.

Die blutdrucksenkende Wirkung war aber umso größer, je höher der Ruhewert war.

Bei Tieren, bei denen zusätzlich zu den Karotiden auch die A. vertebralis perfundiert wurde, sank der Blutdruck nach intravenöser Applikation ebenfalls schnell und langanhaltend; in Zeiten also, in denen das Pharmakon weder das Verteilungsgebiet der Aa. car. communes noch das der A. vertebralis erreicht haben konnte.

Bei Gaben in die Aa. car. communes beeinflußte Ketanserin den Blutdruck biphasisch: Nach einem kurzfristigen Anstieg sank der Blutdruck unter den Ruhewert und blieb vermindert. Auch hier senkte Ketanserin den Perfusionsdruck in den Karotiden und verstärkte die Atmung. Bei einigen Tieren löste es eine Bradykardie aus.

Bei Gaben in die A. vertebralis und in den lateralen Zerebral-Ventrikel senkte Ketanserin sowohl den Blutdruck als auch den Perfusionsdruck in den Karotiden. Im Gegensatz zur Hyperpnoe bei intravenösen und intrakarotidealen Gaben löste es jetzt eine Hypopnoe und Bradypnoe aus.

Wurde im Karotis-Sinus-Bereich eine Lokalanästhesie gesetzt, oder war der Karotis-Sinus-Bereich umgangen, so war der Blutdruckanstieg signifikant gehemmt.

Sowohl der schnell einsetzende als auch der langanhaltende Blutdruckabfall konnten nach Vagotomie signifikant gehemmt werden.

Ketanserin löst die Blutdrucksenkung vorwiegend im Hirnstamm, aber auch am Herzen und kleinen Kreislauf aus. An den Chemorezeptoren der Aa. car. communes bewirkt es dagegen einen Blutdruckanstieg und eine Hyperpnoe. Diese überlagert den hypopnoischen Effekt, der im Stammhirn ausgelöst wird, so daß bei intravenöser Applikation die Atmung entweder gleich bleibt oder zunimmt. Im Gegensatz zu den Arteriolen, der für den peripheren Widerstand wesentlichen Gebiete, werden die Arteriolen im gesamten Kopfgebiet anhaltend dilatiert.

VI. SUMMARY

Adult cats of either sexes were anesthetized with chloralose in order to find out which parts of blood circulation would be affected by the application of Ketanserin and consequently would influence blood pressure.

The Ketanserin was injected into the A. femoralis to prove its effects on the heart and the cardiopulmonary circulation. It was also injected into the Aa. car. communes to stimulate the chemo- and baro-receptors.
By applicating Ketanserin into the A. vertebralis as well as into the cerebral ventricular system we reached the brain-stem.

We were further interested in revealing if there exists a strict dose-effect-relation and if it was possible to influence the effects of Ketanserin through Serotonin.

The Aa. car. communes and the A. vertebralis were perfused. The flow rate was adjusted to maintain a perfusion pressure corresponding to the systemic blood pressure.
The entire cranium- and brain-area was provided with blood by the perfusion pump.

At the beginning of the experiment we adjusted the perfusion pressure in the A. vertebralis and in the Aa. car. communes to the systemic blood pressure. We recorded perfusion pressure, blood pressure, heart rate and respiration.

By injecting Ketanserin into the V. femoralis we obtained 3 different reactions of blood pressure: a quick decrease of blood pressure was followed by a significant increase and again another persistant decrease. Perfusion presure of the Aa. car. communes dropped due to the Ketanserin. Respiration of the animals was accelerated after the application of Ketanserin. Some animals reacted with a decrease of heart-rate.

Even by administering a high dose of Ketanserin it was impossible to lower blood pressure under 55 mm Hg. Only after injecting alternately Ketanserin and Serotonin it was possible to obtain a reduction of blood pressure.

After i.v. injection the blood pressure of those animals whose A. vertebralis was perfused additionnally to the Aa. car. communes dropped quickly and maintained this level, too.
This phenomenon proved that the first rapid decrease of blood pressure occured in such a short period of time that the drug could not have reached, neither the supply system of the Aa. car. communes, nor the A. vertebralis.

By administering Ketanserin in the Aa. car. communes blood pressure showed a bi-phasic reaction. After a short increase, blood pressure dropped beneath the initial value and maintained this level. The Ketanserin lowered also perfusion pressure in the Aa. car. communes and accelerated respiration. As in the case of i.v. application some animals reacted with a decrease of heart rate.

By administering Ketanserin in the A. vertebralis and in the cerebral ventricular system Ketanserin lowered blood pressure and the perfusion pressure in the Aa. car. communes.
Contrary to hyperpnoe caused by i.v. application and application into the Aa. car. communes we recorded now a hypopnoe and a bradypnoe.

By anesthetizing locally the Aa. car. communes or by injecting above the Aa. car. communes the increase of blood pressure was significantly obstructed. The quick decrease of blood pressure as well as the persistant decrease of blood pressure was significantly obstructed after a vagotomie.

The Ketanserin causes the decrease of blood pressure predominantly in the brain-stem, but also in the heart and in the cardio-pulmonary circulation, while it effects an increase of blood pressure and a hyperpnoe at the

chemo-receptors of the Aa. car. communes. The hyperpnoe overlays the hypopnoic effect which is caused in the brain-stem.

While the arterioles in the periphery are only shortly dilated, the arterioles of the entire cranium-brain section are dilated for a long period of time.

Literatur-Verzeichnis

1. Apperly, E., W. Feniuk, P.P.A. Humphrey and G.P. Levy
Evidence for two types of excitatory receptor for 5-Hydroxytryptamine in dog isolated vasculature.
Br. J. Pharmacol. 68, 215 - 224 (1980)

2. Bruyneel, K.
Treatment of essential hypertension with a single intravenous injection of 10 mg R 41 468, a new specific Serotonin antagonist.
Janssen, Clinical Research Report R 41 468 No.21 (May 1980)

3. Clark, B.J., D. Chu and W.H. Aellig
Ergot alkaloids and related compounds: Actions on heart and circulation.
Handb. exp. Pharm. 49, 321 - 399 (1978)

4. De Clerck, F., J.L. David
Pharmacological control of platelet and red blood cell function in the microcirculation.
Journal of Cardiovascular Pharmacology 3 (6), 1388 - 1412 (1981)

5. De Clerck, F., J.L. David and P.A.J. Janssen
Inhibition of 5 Hydroxytryptamine-induced and amplified human platelet aggregation by Ketanserin (R 41 468), a selective 5-HT_2-receptor antagonist.
Agents and Actions Vol. 12, No. 3 (1982)

6. Comroe, J.H.
Direct and reflex cardiopulmonary effects of Serotonin.
Am. J. Physiol. 171, 715 (1952)

7. De Cree, J., J. Leempoels, W. De Cock, H. Geukens, H. Verhaegen
The antihypertensive effects of a pure and selective Serotonin-receptor blocking agent (R 41 468) in elderly patients.
Angiology 32, 137 - 144 (1981)

8. De Cree, J., H. Verhaegen, J. Symoens
Acute blood pressure lowering effect of Ketanserin.
Lancet i, 1161 (1981)

9. Demoulin, J.C.
R. 41 468 in six patients with pulmonary hypertension.
Janssen, Clinical Research Report
R 41 468 No. 15 (April 1980)

10. Donald, D.E. and J.T. Shepherd
Reflexes from the heart and lungs: Physiological curiosities of important regulatory mechanisms.
Cardiovasc. Res. 12, 449 (1978)

11. Erspamer, V.
Peripheral physiological and pharmacological actions of indole alkylamines.
Handb. exp. Pharm. 19, 245 - 359 (1966)

12. Feldberg, W. and S.L. Sherwood
Injections of drugs into the lateral ventricle of the cat.
J. Physiol. 123, 148 - 167 (1954)

13. Felix, W.
Strömungsmessung mit Thermistoren.
Arch. exp. Path. Pharm. 244, 254 (1962)

14. Felix. W. und F.W. Bremer
Kreislaufwirkungen isotoner Kochsalzlösungen (Verdünnungseffekt).
Arch. exp. Path. Pharm. 246, 421 (1964)

15. Fozard, J.R.
Comparative effects of four migraine prophylactic drugs on an isolated extracranial artery.
Eur. J. Pharmacol. 36, 127 - 139 (1976)

16. Gänshirt, H.
Der Hirnkreislauf.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1972)

17. Gauer, O.H., H.P. Koepchen, R. Jung
Physiologie des Menschen.
Bd. 3: Herz und Kreislauf.
Urban und Schwarzenberg (1972)

18. Ginzel, K.H. und S.R. Kottegoda
The action of 5-Hydroxytryptamine and Tryptamine on aortic and carotid sinus receptors in the cat.
J. Physiol. (London) 123, 277 - 287 (1954)

19. Goodman, L.S. and A. Gilman's
The pharmacological basis of therapeutics.
Macmillan Publishing Co., New York,
6th ed. (1980)

20. Herd, J.A.
Overall regulation of the circulation.
Am. Rev. Physiol. 32 (1970)

21. Heymans, C. and E. Neil
Reflexogenic areas of the cardiosvascular system.
J. and A. Churchill ITD, London (1958)

22. Kalenda, Z., A.J. Hölzenspies
Restoration of pulmonary perfusion by a Serotonin antagonist.
Angiology 32, 463 - 475 (1981)

23. Kalenda, Z.
R 41 468 in cerebral anoxia.
Janssen, Clinical Research Report
R 41 468 No. 12 (April 1980)

24. Kalenda, Z.
R 41 468 in postoperative peripheral ischemia.
Janssen, Clinical Research Report
R 41 468 No. 16 (April 1980)

25. Kalkman, H.O.
The antihypertensive effect of the new Serotonin antagonist Ketanserin in the rat is probably due to antagonism of vascular alpha$_1$-adrenoceptors.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. of Pharmacology, Supplement to Vol. 319 (1982)

26. Lamar, J.C. and L. Edvinsson
5-Hydroxytryptamine receptors. Contractile activity and mode of inhibition by Methysergide in mammalian intracranial and extracranial vessels.
Arch. Int. Pharmacodyn. 243, 245 - 254 (1980)

27. Lawrence, E., McCarthy, H.L. Borison
Volumetric compartmentalization of the cranial cerebrospinal fluid system determined radiographically in the cat.
Anat. Rec. 155, 305 - 314

28. Leysen, J.E., F. Awouters, L. Kennis, P.M. Laduron, J. Vandenberk, P.A.J. Janssen
Receptor binding profile of R 41 468, a novel antagonist at 5-HT_2-receptors.
Life Sciences 28, 1015 - 1022 (1981)

29. Leysen, J.E., P.M. Laduron
A serotonergic component of neuroleptic receptors.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 230, 337 - 339 (1977)

30. Linden, R.J.
Reflexes from the heart.
Prog. Cardiovasc. Dis. 18, 201 (1975)

31. Mancia, G., R.R. Lorenz, J.T. Shepherd
Reflex control of circulation by heart and lungs.
Internat. Review of Physiol. Cardiovascular, Physiology II, Vol. 9 (1976)

32. De Mey, J.G., P.M. Vanhoutte
Differences in pharmacological properties of postjunctional alpha-adrenergic receptors among arteries and veins.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 244, 328 - 329 (1980)

33. Müller-Schweinitzer, E., H. Weidmann
Regional differences in the responsiveness of isolated arteries from cattle, dog and man.
Agents and Actions 7/3, 383 - 389 (1977)

34. Van Nueten, J.M., P.A.J. Janssen, J. Van Beek, R. Xhonneux, T.J. Verbeuren, P.M. Vanhoutte
Vascular effects of Ketanserin (R 41 468), a novel antagonist of 5-HT_2-serotonergic receptors.
J. Pharmacol. exp. Ther. 218, 217 - 230 (1981)

35. Oates, J.A.
Antihypertensive agents: The clinical pharmacology of antihypertensive drugs.
Handb. exp. Pharm. 39, 571 - 632 (1977)

36. Peroutka, S.J., S.H. Snyder
Multiple Serotonin receptors: Differential binding of (^{3}H) 5-Hydroxytryptamine, (^{3}H) Lysergic Acid Diethylamide and (^{3}H) Spiroperidol.
Molec. Pharm. 16, 687 - 699 (1979)

37. Di Perri, T., F. Laghi-Pasini
Experience with R 41 468 in patients with Raynaud's disease.
Janssen, Clinical Research Report (Juni 1980)

38. Quick, M. and L.L. Iversen
Regional study of ^{3}H-Spiperone binding and the Dopamine-sensitive Adenylate Cyclase in rat brain.
Eur. J. Pharmacol. 56, 323 - 330 (1979)

39. Rusch, N.J., J.G. De Mey, P.M. Vanhoutte
Effect of BL-5111-A, Prazosin and Phentolamine on responses of canine cutaneous veins to adrenergic activation.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 244, 341 - 343 (1980)

40. Reid, G. and M. Rand
Circulatory effects of 5-Hydroxytryptamine.
J. Physiol. (London) 118, 435 - 453 (1952)

41. Riedhammer, H.H.
Neurogene Wirkungen des Serotonins auf den Blutkreislauf der Katze.
Dissertation München (1973)

42. Sachs, Lothar
Statistische Auswertungsmethoden.
Springer Verlag, Berlin (1971)

43. Safar, M.
Effect of a single oral dose of 40 or 160 mg Ketanserin on blood pressure and heart rate in patients with essential hypertension.
Janssen, Clinical Research Report (May 1981)

44. Schneider, J.A. and F.F. Yonkman
Species differences in the respiratory and cardiovascular response to Serotonin.
J. Pharmacol. exp. Ther. 111, 84 - 98 (1954)

45. Shepherd, J.T. and P.M. Vanhoutte
The human cardiovascular system.
Facts and concepts.
Raven Press, New York (1979)

46. Sherwood, L.M., E.E. Parris
Recent developments in pathophysiologic studies of the Renin- Angiotensin-system.
New Engl. J. Med. 280, 148 - 155 (1969)

47. Somlyo, A.P. and A.V. Somlyo
Vascular smooth muscle.
II. Pharmacology of normal and hypertensive vessels.
Pharmacol. Rev. 22, 249 - 353 (1970)

48. Starke, K., T. Endo, H.D. Taube
Relative pre- and postsynaptic potencies of alpha-adrenergic agonists in the rabbit pulmonary artery.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. of Pharmacology 291, 55 - 78 (1975)

49. Symoens, J.
Janssen - Workshop:
5-Hydroxytryptamine in peripheral reactions.
(March 11 - 12, 1981)

50. Vanhoutte, P.M.
Does 5-Hydroxytryptamine play a role in hypertension?
Trends in Pharmacological Sciences
Vol. 3 No. 9, 370 (Sept. 1982)

51. Vincke, J., R. Stroobandt, H. Robijns, F. Gielen
The effect of a single intravenous and of a single oral dose of R 41 468 on blood pressure and heart rate in hospitalized patients with essential hypertension.
Janssen, Clinical Research Report (Dec. 1980)

52. Van de Water, A., L. Wouters, R. Xhonneux, R.S. Reneman
The cardiac and hemodynamic effects of intravenous injections of R 41 468 in closed-chest anaesthetized dogs.
Janssen, Preclinical Research Report R 41 468 No. 1 (Sept. 1979)

53. Wenting, G.J., A.J. Man in T'Veld, A.J. Woittiez, F. Boomsma, M.A.D.H. Schalekamp
Treatment of hypertension with Ketanserin, a new selective 5-HT_2-receptor antagonist.
Brit. Medical Journal Vol. 284 (20.2.1982)

54. Whelan, R.F., G.S. Scroop, J.A. Walsh
Cardiovascular actions of Angiotensin in man.
Am. Heart J. 77, 546 - 565 (1969)

55. Wikberg, J.E.S.
Pharmacological classification of adrenergic alpha-receptors in the guinea pig.
Nature 273, 164 - 165 (1978)

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn Professor Dr. med. W. Felix für die freundliche Überlassung des Themas und vor allem für seine Hilfsbereitschaft und Beratung bei der Abfassung der vorliegenden Arbeit.

Frau Steigerwald und Fräulein Schubert, die mich bei der Durchführung der Versuche und bei organisatorischen Aufgaben jederzeit unterstützten, danke ich herzlich.

Lebenslauf

Ute Gabriele Thiele
geboren am 11. Juli 1954
Eltern: Siegfried Thiele
Hildegard Thiele geb. Fritz

Ausbildung

1961 - 1965	Volksschule Ludwigsburg
1965 - 1971	Goethe-Gymnasium Ludwigsburg bis zur mittleren Reife
1971 - 1974	Gymnasium Wilhelmsdorf
22. 6.1974	Abitur
WS 1975/76	Beginn des Studiums der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1976	Vorphysikum
1977	Physikum
15.12.1980	Staatsexamen

Seit 1.3.1981 Fleischbeschau-Tierärztin am Schlachthof in Leutkirch/Allgäu

Im Januar 1981 begann ich mit der Arbeit an der vorliegenden Dissertation.